

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/051836 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/12,  
417/12, 401/14, 403/12, 405/12, 207/16, 417/14, A61K  
31/4709, 31/4725, 31/428, 31/4439, 31/496, 31/4545,  
31/497, 31/498, 31/506, 31/433, 31/502, 31/501, 31/5377,  
31/517, 31/4025, 31/454, A61P 43/00, 3/10, 3/06, 9/10,  
15/08, 15/00, 19/02, 37/06, 31/18, 1/04, 1/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11578

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-398441  
2000 年 12 月 27 日 (27.12.2000) JP  
特願 2001-261409 2001 年 8 月 30 日 (30.08.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和  
醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一  
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松野 研司 (MAT-  
SUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大  
手町一丁目 6 番 1 号 協和醸酵工業株式会社本社  
内 Tokyo (JP). 上野 公久 (UENO, Kimihisa) [JP/JP]; 〒  
411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和  
醸酵工業株式会社医薬総合研究所内 Shizuoka (JP).  
岩田 康弘 (IWATA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡  
県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株  
式会社医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 松本 雄一  
(MATSUMOTO, Yuichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿  
東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社  
医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 中西 聡 (NAKAN-  
ISHI, Satoshi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社医薬総合  
研究所内 Shizuoka (JP). 高崎 浩太郎 (TAKASAKI, Ko-  
taro) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土  
狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社医薬総合研究所  
内 Shizuoka (JP). 日下 英昭 (KUSAKA, Hideaki) [JP/JP];  
〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8  
協和醸酵工業株式会社医薬総合研究所内 Shizuoka  
(JP). 野本 裕二 (NOMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒411-8731  
静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工  
業株式会社医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 小川 暁  
(OGAWA, Akira) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長  
泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社医薬総  
合研究所内 Shizuoka (JP).(74) 代理人: 今村 正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.);  
〒104-0031 東京都中央区京橋 1 丁目 8 番 7 号 京橋  
日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITOR

(54) 発明の名称: ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害剤

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): A-B-D <wherein A represents optionally substituted 1-pyrro-  
lidinyl, optionally substituted 3-thiazolidinyl, optionally substituted 1-oxo-3-thiazolidinyl, etc.; B represents a group represented by  
a)-(C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>))<sub>k</sub>CO- (wherein k is an integer of 1 to 6 and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents hydrogen, hydroxy,  
halogeno, etc.), etc.; and D represents a group represented by -U-V [wherein U represents optionally substituted piperazinediyl, etc.  
and V represents a group represented by -E-R<sup>7</sup> (wherein E represents a single bond, -CO-, -C(=O)O-, or -SO<sub>2</sub>- and R<sup>7</sup> represents  
hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.)], etc.> or a pharmacologically acceptable salt of the compound.

[続葉有]



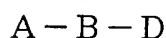
WO 02/051836 A1



---

(57) 要約:

一般式 (I) :



<式中、

Aは置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の1-オキソ-3-チアゾリジニル基等を表し、  
Bはa)- (C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>))<sub>k</sub>CO- (式中、kは1から6の整数を表し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子等を表す) で表される基等を表し、

Dは、-U-V[式中、Uは置換若しくは非置換のピペラジンジイル基等を表し、Vは-E-R<sup>7</sup> (式中、Eは単結合、-CO-, -C(=O)O-, 又は-SO<sub>2</sub>-を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基等を表す) を表す]で表される基等を表す>で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

## 明 細 書

### ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害剤

#### 技術分野

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼーIV(DPP-IV)の阻害作用を有し、2型糖尿病の予防及び／又は治療、これに付随する合併症の予防及び／又は治療あるいはその他 DPP-IV が関与する病態の治療に有用な化合物又は薬理学的に許容されるその塩に関する。

#### 背景技術

DPP-IV は、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)の不活性化に関与する酵素として知られている。GLP-1 は、膵臓からのインスリンの放出をグルコース濃度依存的に促進することから、DPP-IV 阻害剤は2型糖尿病に対する薬剤となりうることが期待される。文献 [ディアベトロジーア (Diabetologia)、42 巻、1324-1331 頁 (1999 年)、ダイアベティーズ (Diabetes)、47 巻、1663-1670 頁 (1998 年)、ドイツ連邦共和国特許 19616486 及び国際特許 97/40832 (W097/40832) 等] において、DPP-IV 阻害剤の2型糖尿病治療薬としての可能性についての言及がされている。

DPP-IV は、人間の生理学上及び病態生理学上において重要な役割を有することが知られている [以下の (a) ~ (f) 等]。

(a) 免疫応答において DPP-IV が関与することが知られている。

DPP-IV の発現は、マイトジェン又は抗原刺激により、T-細胞で増加する [スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー (Scand. J. Immunol.)、33 巻、737 頁 (1991 年)]。DPP-IV 阻害剤及び DPP-IV に対する抗体は、マイトジェン及び抗原刺激による T-細胞の増殖を抑制する [バイオロジカル・ケミストリー・ホッペーセイラー (Biol. Chem. Hoppe-Seyler)、305 頁 (1991 年) 及びその中の参考例]。サイトカインの産生、IL-2 媒介細胞増殖及び B-細胞ヘルパー活性の様な T-リンパ球の様々な機能は、DPP-IV 活性に依存することが示されている [スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・イムノロジー (Scand. J. Immunol.)、29 巻、127 頁 (1989

年)]。文献[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、88 巻、1556 頁 (1991 年)] 記載のボロプロリン(boroproline)誘導体である DPP-IV 阻害剤は、不安定にも拘わらず、マウスの CD4<sup>+</sup> T-ヘルパー細胞で、抗原誘発リンパ球増殖及び IL-2 産生を抑制し、マウスにおいて in vivo で免疫チャレンジで誘発される抗体産生の抑制に有効であることが示されている [クリニカル・アンド・エクスペリメンタル・イムノロジー(Clin. Exp. Immunol.)、89 巻、192 頁 (1992 年)]。

(b) HIV 感染において、DPP-IV に対する阻害剤又は抗体は、ウイルスの細胞内への侵入を防止したことが報告されている。HIV-1 に感染した個人由来の T-細胞では CD26 発現の選択的な減少が観察されること [ジャーナル・オブ・イムノロジー(J. Immunol.)、149 巻、3073 頁 (1992 年)] 及び HIV-1 Tat タンパク質は、DPP-IV に結合すること [ジャーナル・オブ・イムノロジー(J. Immunol.)、150 巻、2544 頁 (1993 年)] が知られている。

(c) 肺内皮の DPP-IV が、肺転移性ラットの乳及び前立腺癌細胞に対する接着分子であることが示されている [ジャーナル・オブ・セルラー・バイオケミストリー(J. Cell. Biol.)、121 巻、1423 頁 (1993 年)]。

(d) 高水準の DPP-IV の発現が、乾癬、慢性関節リウマチ(RA)及び扁平苔蘚患者の人間の皮膚の線維芽細胞において見出されている [ジャーナル・オブ・セルラー・フィジオロジー(J. Cell. Physiol.)、151 巻、378 頁 (1992 年)]。

(e) 高い DPP-IV 活性が、良性の前立腺肥大の患者及び前立腺(prostatosome)の組織ホモジェネートにおいて見出されている [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ケミストリー・アンド・クリニカル・バイオケミストリー(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.)、30 巻、333 頁 (1992 年)]。

(f) DPP-IV は、T-細胞の表面で酵素のアデノシンデアミナーゼ(ADA)と結合することが示されている [サイエンス(Science)、261 巻、466 頁 (1993 年)]。ADA 不足は、ヒトにおいては重症複合型免疫不全(severe combined immunodeficiency disease)(SCID)の原因となる。



上記の知見から、DPP-IV 阻害剤は、2型糖尿病以外にも人間の DPP-IV が関与する病気の治療用薬剤として有用であることが示唆される。例えば、(a) 組織移植における免疫抑制剤；例えば、炎症腸病、多発性硬化症、慢性関節リウマチ (RA) の様な様々な自己免疫症でのサイトカイン放出抑制剤、(b) T-細胞への HIV の侵入防止及びそれに基づく AIDS (後天性免疫不全症候群) の予防及び治療に有用な薬剤、(c) 転移防止、特に乳及び前立腺腫瘍の肺への転移を防止する為の薬剤、(d) 皮膚病、例えば乾癬、偏平苔蘚治療剤、(e) 良性の前立腺肥大に有益な薬剤等として有用であると考えられる。実際に、特開平 10-182613 で開示される DPP-IV 阻害剤であるテトラヒドロイソキノリン誘導体はアジュバント誘発関節炎の発症・進展を抑制したことが報告されている。

DPP-IV 阻害剤としては、国際特許 95/34538 (W095/34538)、国際特許 98/19998 (W098/19998)、国際特許 00/34241 (W000/34241)、米国特許 6011155、米国特許 6124305 及び米国特許 5462928 に N-置換ピロリジン誘導体が、米国特許 6107317 及び米国特許 6110949 に N-置換チアゾール誘導体が、国際特許 95/15309 (W095/15309) に複素環化合物が、国際特許 99/67279 (W099/67279)、国際特許 99/61431 (W099/61431)、国際特許 99/67278 (W099/67278) 及び米国特許 6090786 にアミノ酸誘導体が、ヨーロッパ特許 1050540 及び米国特許 5543396 にホスホネート誘導体等が報告されている。

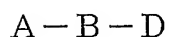
#### 発明の開示

本発明の課題は、DPP-IV の阻害作用を有する新規な化合物を提供することにある。また、本発明の別な課題は、上記の作用を有する化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、2型糖尿病の予防及び／又は治療、これに付随する合併症の予防及び／又は治療あるいはその他 DPP-IV が関与する病態の治療に有用な医薬を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記的一般式 (I) で表される化合物を提供することにより上記の課題を解決することに成功した。

すなわち、本発明は以下の (I) ~ (XXV) に関する。

(I) 一般式 (I) :



<式中、

Aは置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の1-オキソ-3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の1,1-ジオキソ-3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の3-オキサゾリジニル基、置換若しくは非置換の2,5-ジヒドロ-1-ピロリル基、置換若しくは非置換の1-ピロリル基、置換若しくは非置換のピペリジノ基、置換若しくは非置換の1-インドリニル基、置換若しくは非置換の1-インドリル基、置換若しくは非置換の1-オクタヒドロインドリル基、置換若しくは非置換の1-テトラヒドロキノリル基、又は置換若しくは非置換の1-デカヒドロキノリル基を表し、

Bは

a)  $-(C(R^1)(R^2))_kCO-$  (式中、kは1から6の整数を表し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは同じ炭素原子に結合した $R^1$ と $R^2$ とが該炭素原子と一緒にあって、又はkが2以上の場合、隣り合った炭素原子に各々結合した2つの $R^1$ が該隣り合った2つの炭素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を表す) で表される基、

b)  $CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なって、それぞれ前記 $R^1$ 及び $R^2$ と同義であり、mは1から6の整数を表す) で表される基、

c)  $(C(R^5)(R^6))_n-$  (式中、 $R^5$ 及び $R^6$ は、同一又は異なって、それぞれ前記 $R^1$ 及び $R^2$ と同義であり、nは2から7の整数を表す) で表される基、

d)  $-\text{CO}-$ 、又は

e)  $-\text{SO}_2-$ を表し、

Dは

$-\text{U}-\text{V}$  [式中、Uは置換若しくは非置換のピペラジンジイル基、又はホモピペラジンジイル基を表し、Vは $-\text{E}-\text{R}^7$  (式中、Eは単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ を表し、 $\text{R}^7$ は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す)を表す]で表される基

又は

$-\text{W}^{\text{A}}-\text{X}^{\text{A}}-\text{Y}^{\text{A}}-\text{Z}^{\text{A}}$  {式中、

1)  $\text{W}^{\text{A}}$ 及び $\text{Y}^{\text{A}}$ は、同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^{8\text{A}})-$  (式中、 $\text{R}^{8\text{A}}$ は前記 $\text{R}^7$ と同義である)を表し、 $\text{X}^{\text{A}}$ は置換若しくは非置換の脂環式アルキレン基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基から水素原子を1つ除いた基、置換若しくは非置換のアリレン基、置換若しくは非置換のアラルキレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキレン基、又は $-(\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10}))_q-$  [式中、 $q$ は1から6の整数を表し、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、又は同じ炭素原子に結合した $\text{R}^9$ と $\text{R}^{10}$ とが該炭素原子と一緒にって置換若しくは非置換の脂環式アルキル基を表す (ただし、 $-(\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10}))_q-$ からなる鎖の置換基 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ がすべて水素原子であることはない) ]を表すか、あるいは $\text{X}^{\text{A}}$ が $\text{W}^{\text{A}}$ 又は $\text{Y}^{\text{A}}$ が表す $-\text{N}(\text{R}^{8\text{A}})-$ の片方の $-\text{N}(\text{R}^{8\text{A}})-$ と一緒にな

って、置換若しくは非置換のピロリジンジイル基、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基、又は置換若しくは非置換のホモピペリジンジイル基を表し、 $Z^A$ は前記  $V$  ( $X^A$ が $W^A$ 又は $Y^A$ が表す $-N(R^{8A})-$ の片方の $-N(R^{8A})-$ と一緒にあって、置換若しくは非置換のピロリジンジイル基又は置換若しくは非置換のピペリジンジイル基を表す場合には、 $V$ は水素又はアラルキル基ではない)と同義であるか、

2)  $W^A$ 及び $Y^A$ は、同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、又は $-N(R^{8B})-$  (式中、 $R^{8B}$ は前記 $R^7$ と同義を表す)を表し、 $X^A$ は $-(CH_2)_r-$  (式中、 $r$ は1から6の整数を表す)を表し、 $Z^A$ は、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$  [式中、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは $R^{15}$ および $R^{16}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の脂環式複素環基 (該脂環式複素環基はピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基から選ばれる)を表す]で置換されたピリジル基、又は置換若しくは非置換の以下の基：トリフルオロメチルフェニル基、メタンスルホニルフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ナフチル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、又は縮合環ヘテロアリール基を表すか、又は $G^A-R^{17}$  (式中、 $G^A$ は、 $-CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、 $R^{17}$ は前記 $R^7$ と同義である) }で表される基 (但し、 $W^A$ が酸素原子を表す場合には $Z^A$ はシアノ基で置換されたピリジル基であってもよく、 $B$ が $-CO-$ または $-CH_2CO-$ を表す場合には $Z^A$ はニトロ基又はシアノ基で置換されたピリジル基

であってもよい)を表す>

で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(I I) Dが $-W^A-X^A-Y^A-Z^A$ である第(I)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(I I I) Bが $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$ (式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $m$ はそれぞれ前記と同義である)である第(I)項又は第(I I)項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(I V) Aが置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、又は置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基を表わし、

Bが $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$ (式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $m$ はそれぞれ前記と同義である)を表し、

Dが $-W^C-X^C-Y^C-Z^C$ {式中、 $W^C$ 及び $Y^C$ は $-N(R^{8C})-$ (式中、 $R^{8C}$ は前記 $R^7$ と同義である)を表し、 $X^C$ は置換若しくは非置換の脂環式アルキレン基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基から水素原子を1つ除いた基、置換若しくは非置換のアリレン基、置換若しくは非置換のアラルキレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキレン基、又は $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$ [式中、 $q$ は1から6の整数を表し、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、又は同じ炭素原子に結合した $R^9$ と $R^{10}$ とが該炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の脂環式アルキル基を表す(ただし、 $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$ からなる鎖の置換基 $R^9$ 及び $R^{10}$ がすべて水素原子であることはない)]を表すか、あるいは $X^C$ が $W^C$ 又は $Y^C$ が表す $-N(R^{8C})-$ の片方の $-N(R^{8C})-$ と一緒に置換若しくは非置換のピロリジンジイル基、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基、又は置換若しくは非置換のホモピペリジンジイル基を表わし、 $Z^C$ は前記Vと同義である}を表わす第(I

I) 項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(V) Aが置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、又は置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基を表わし、

Bが $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $m$ はそれぞれ前記と同義である)を表し、

Dが $-W^D-X^D-Y^D-Z^D$  {式中、 $X^D$ は $-(CH_2)_r-$  (式中、 $r$ は1から6の整数を表す)を表わし、 $W^D$ 及び $Y^D$ は $-N(R^{8D})-$  (式中、 $R^{8D}$ は前記 $R^7$ と同義を表す)を表し、 $Z^D$ は、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$  [式中、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは $R^{15}$ および $R^{16}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の脂環式複素環基 (該脂環式複素環基はピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基から選ばれる)を表す]で置換されたピリジニル基、又は置換若しくは非置換の以下の基：トリフルオロメチルフェニル基、メタンスルホニルフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ナフチル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、又は縮合環ヘテロアリール基を表すか、又は $G^A-R^{17}$  (式中、 $G^A$ は、 $-CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、 $R^{17}$ は前記 $R^7$ と同義である)}を表す第 (I I) 項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(VI)  $Z^C$ または $Z^D$ が置換若しくは非置換のヘテロアリール基である第 (I V) 項又は第 (V) 項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(V I I) ヘテロアリール基が6員のヘテロアリール環、又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環である第(V I)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(V I I I) 置換ヘテロアリール基の置換基がシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ヘテロアリール基又は $-SO_2-R^{18}$  (式中、 $R^{18}$ はアルキル基；トリフルオロメチル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；アリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基又はヘテロアリールアルキルアミノ基を表す)である第(V I)項又は第(V I I)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(I X)  $-W^A-X^A-Y^A-$ 、 $-W^C-X^C-Y^C-$ 又は $-W^D-X^D-Y^D-$ が2個の窒素原子を含み、該2個の窒素原子が2ないし6個の連結した炭素原子により隔てられている第(I I)項～第(V I I I)項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X) 2ないし6個の連結した炭素原子上に1～3のアルキル基が置換している第(I X)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X I) 2ないし6個の連結した炭素原子上に該炭素原子の一つといっしょになって脂環式アルキル基が置換している第(I X)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X I I) 置換ヘテロアリール基の置換基が $-SO_2-R^{18}$  (式中、 $R^{18}$ は前記と同義である)である第(V I I I)項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X I I I)  $X^A$ が $W^A$ 又は $Y^A$ が表す $-N(R^{8A})-$ の片方の $-N(R^{8A})-$ と一緒に、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基である第(V I)項または

第 (V I I) 項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X I V) A が 2-シアノ-1-ピロリジニル基である第 (I) 項～第 (X I I I) 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

(X V) 第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

(X V I) ジペプチジルペプチダーゼ-IV が関与する病態の治療に用いるための第 (X V) 項に記載の医薬。

(X V I I) 2 型糖尿病の予防及び／又は治療に用いるための第 (X V) 項に記載の医薬。

(X V I I I) 2 型糖尿病に付随する合併症の予防及び／又は治療に用いるための第 (X V) 項に記載の医薬。

(X I X) 第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む 2 型糖尿病治療剤。

(X X) 第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む 2 型糖尿病に付随する合併症の治療剤。

(X X I) 第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含むジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害剤。

(X X I I) 2 型糖尿病の予防及び／又は治療のための第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害剤とジペチジルペプチダーゼ-IV 阻害剤以外の糖尿病治療薬の併用。

(X X I I I) 2 型糖尿病の予防及び／又は治療のための第 (I) 項～第 (X I V) 項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害剤とビグアナイド剤、スルフォニルウレア剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、PPAR $\gamma$  アゴニスト、PPAR $\alpha$ / $\gamma$  デュアルアゴニスト、SGLT2 阻害剤、aP2 阻害剤、グリコーゲンフォスホリラーゼ阻害剤、インスリン感受性増強剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 若しくはその類縁体、インスリン及びメグリチニドから選ばれる 1～3 種類の糖尿病治療薬との併用。

(X X I V) 2 型糖尿病の予防及び／又は治療のための第 (I) 項～第 (X I V)



項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害剤とメトフォルミン、トルブタミド、グリベンクラミド、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリビジド、クロロプロオパミド、グリクラジド、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1229、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、T-1095、Exendin-4、LY307161、NN2211、及び LY315902 から選ばれる1～3個の糖尿病治療薬との併用。

(XXV) 治療に効果的な量の第(I)項～第(XIV)項に記載される化合物をヒトへ投与することによる2型糖尿病、高脂血症、シンドローム X、糖尿病合併症、高グリセリン血症、高インスリン血症、動脈硬化症、耐糖能異常、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の同種移植拒絶、自己免疫疾患、エイズ(AIDS)、腸炎、食欲不振、及び骨粗鬆症から選ばれる疾患の治療方法。

さらに、本発明により、上記の医薬の製造のための上記の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の使用；2型糖尿病の予防及び／又は治療方法であって、上記の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；2型糖尿病に付随する合併症の予防及び／又は治療方法；DPP-IVが関与する病態の予防及び／又は治療方法であって、上記の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

一般式(I)の各基の定義において、アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、特に言及のない場合には炭素数1～12のアルキル基を示す。アルキル部分を含む他の置換基のアルキル部分についても同様である。より具体的には、アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、

デシル基、ウンデシル基、ドデシル等が挙げられる。

脂環式アルキル基としては、特に言及のない場合においては炭素数3～12の脂環式アルキル基を示す。脂環式アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロドデシル基等の単環式のアルキル基、ピナニル基、アダマンチル基、ビスクロ[3.3.1]オクチル基、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル基、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル基等の多環式の基が挙げられる。脂環式アルキル基は環状アルキル基と上記アルキル基の組み合わせからなる基であってもよい。このような例として、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基等が挙げられる。

脂環式複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び個数は特に限定されない。脂環式複素環基は、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよい。脂環式複素環基としては、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基(該ピペラジニル基はアルキル基等で置換されていてもよい)、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3-ピロリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基等が挙げられる。

アルケニル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、特に言及のない場合においては炭素数2～12のアルケニル基を示す。例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、メタクリル基、ブテニル基、クロチル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、デセニル基、ドデセニル等が挙げられる。

アルキニル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、特に言及のない場合においては炭素数2～12のアルキニル基を示す。例えば、エチニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、デシニル基、ドデシニル基等が挙げられる。

アリール基としては、単環性アリール基又は縮合アリール基のいずれでもよく、6員ないし14員のアリール基を用いることができる。より具体的には、例えば、

フェニル基、ナフチル基、アントリル基、ピレニル基等が挙げられる。アリール部分を含む他の置換基のアリール部分についても同様である。アラルキル基としては上記のアルキル基及び上記のアリール基の組み合わせからなる基を挙げることができる。例えば、炭素数7～15のアラルキル基を用いることができる。例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、フェニルシクロプロピル基等が挙げられる。

ヘテロアリール基に含まれるヘテロ原子の種類及び個数は特に限定されない。ヘテロアリール基は、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2以上のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよく、単環性ヘテロアリール基又は縮合環ヘテロアリール基のいずれでもよい。より具体的には、例えば、単環性ヘテロアリール基としてはピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられ、例えば縮合環ヘテロアリール基としてはキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ピリドピリミジニル基、ピリミドピリミジニル基、ピリドピラジニル基、ピリドピリダジニル基、ピラジノピリミジニル基、ピリダジノピリミジニル基、ピラジノピラジニル基、ピラジノピリダジノ基、ピリダジノピリダジニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、イミダゾピリジル基等が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基としては、上記アルキル基及び上記のヘテロアリール基の組み合わせからなる基を挙げることができる。

本明細書において、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

縮合ヘテロアリール基としては、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、シンノリニル基、ピリドピリミジニル基、ピリミドピリミジニル基、ピリドピラジニル基、ピリドピリダジ

ニル基、ピラジノピリミジニル基、ピリダジノピリミジニル基、ピラジノピラジニル基、ピラジノピリダジノ基、ピリダジノピリダジニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、イミダゾピリジル基等が挙げられる。

アルキレン基としては、直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基のいずれであってもよいが、好ましくは直鎖状のアルキレン基であり、より具体的にはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等が挙げられる。

脂環式アルキレン基は、アルキル基及び環状アルキル基の組み合わせからなるアルキレン基であってもよい。脂環式アルキレン基としては、例えば、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

アリレン基としては、上記のアリール基を構成するアリール環からなるアリールジイル基を用いることができ、より具体的には、フェニレン基、ナフタレンジイル基、ビフェニルジイル基、スチルベンジイル基等が挙げられる。

アラルキレン基としては、上記のアリール基を構成するアリール環と上記のアルキル基とから構成されるアルキル置換アリールからなるアラルキレン基を用いることができる。より具体的には、 $\alpha$ -トルエンジイル基、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -キシレンジイル基等が挙げられる。

ヘテロアリレン基としては、上記のヘテロアリール基を構成するヘテロアリール環からなるヘテロアリールジイル基を用いることができ、より具体的には、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、ピラジンジイル基、ピリダジンジイル基、トリアジンジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、キナゾリンジイル基、フタラジンジイル基、キノキサリンジイル基、ナフチリジンジイル基、シンノリンジイル基等が挙げられ、ヘテロアリールアルキレン基としては、上記のヘテロアリール基を構成するヘテロアリール環と上記のアルキル基とから構成されるアルキル置換ヘテロアリールからなるヘテロアリールジイル基を用いることができ、例えば、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ールチジンジイル基等が挙げられる。また、ピリドピリミジニル基、ピリミドピリミジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チ

アジアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピリドピラジニル基、ピリドピリダジニル基、ピラジノピリミジニル基、ピリダジノピリミジニル基、ピラジノピラジニル基、ピラジノピリダジノ基、ピリダジノピリダジニル基は、すべての可能な位置異性体のいずれであってもよい。

置換アルキル基、置換脂環式アルキル基、置換脂環式複素環基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換ヘテロアリール基、置換ヘテロアリールアルキル基、置換1-ピロリジニル基、置換ピロリジンジイル基、置換3-チアゾリジニル基、置換1-オキソ-3-チアゾリジニル基、置換1,1-ジオキソ-3-チアゾリジニル基、置換3-オキサゾリジニル基、置換2,5-ジヒドロ-1-ピロリル基、置換1-ピロリル基、置換ピペリジノ基、置換ピペリジンジイル基、置換1-インドリニル基、置換1-インドリル基、置換1-オクタヒドロインドリル基、置換1-テトラヒドロキノリル基、置換1-デカヒドロキノリル基、置換ピペラジニル基、置換ピペラジンジイル基、置換ホモピペラジニル基、置換アルキレン基、置換脂環式アルキレン基、置換アリレン基、置換アラルキレン基、置換ヘテロアリレン基、置換ヘテロアリールアルキレン基、置換ピロリジニル基、置換ピペリジル基、置換ホモピペリジル基、置換ホモピペリジンジイル基、置換フェニル基、置換ナフチル基、置換トリフルオロメチルフェニル基、置換メタンスルホニルフェニル基、置換ニトロフェニル基、置換シアノフェニル基、置換ピリジル基、置換ピリミジニル基、置換ピラジニル基、置換ピリダジニル基、置換トリアジニル基、置換キノリル基、置換イソキノリル基、置換キナゾリニル基、置換フタラジニル基、置換キノキサリニル基、置換ナフチリジニル基、置換シンノリニル基、置換ピリドピリミジニル基、置換ピリミドピリミジニル基、置換プテリジニル基、置換チエニル基、置換フリル基、置換ピロリル基、置換イミダゾリル基、置換ピラゾリル基、置換トリアゾリル基、置換テトラゾリル基、置換オキサゾリル基、置換チアゾリル基、置換イソオキサゾリル基、置換イソチアゾリル基、置換オキサジアゾリル基、置換チアジアゾリル基、置換ベンゾチエニル基、置換ベンゾフリル基、置換インドリル基、置換インダゾリル基、置換ベンゾイミダゾリル基、置

換ベンゾトリアゾリル基、置換ベンゾオキサゾリル基、置換ベンゾチアゾリル基、置換プリニル基、置換縮合環ヘテロアリール基、及び本明細書において定義される官能基が置換基を有する場合の置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。1つの官能基上に2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

このような置換基として、例えば、ニトロ基；シアノ基；ヒドロキシ基；オキシ基；ハロゲン原子；脂環式アルキル基；アリール基；脂環式複素環基；カルボキシ基；ホルミル基； $R^{19}-CO-J-$ （式中、Jは単結合又は酸素原子を表し、 $R^{19}$ はアルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；トリフルオロメチル基；トリフルオロメトキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；アリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基、又はヘテロアリールアルキルアミノ基を表す）で表される基； $-N(R^{20})(R^{21})$ （式中、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は同一又は異なって水素原子；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルカノイル基；脂環式アルカノイル基；脂環式複素環カルボニル基；アルケノイル基；アルキノイル基；アロイル基；アラルキルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニル基；アリールオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニル基；アルキルスルホニル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式複素環スルホニル基；アルケニルスルホニル基；アルキニルスルホニル基；アリール

スルホニル基；アラルキルスルホニル基；ヘテロアリールスルホニル基、又はヘテロアリールアルキルスルホニル基を表す）で表される基；ウレイド基；チオウレイド基；アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルアミノ基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；アリールオキシカルボニルアミノ基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；スルホ基；トリフルオロメチルスルフィニル基；アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式複素環スルフィニル基；アルケニルスルフィニル基；アルキニルスルフィニル基；アリールスルフィニル基；アラルキルスルフィニル基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基； $-SO_2-R^{22}$ （式中、 $R^{22}$ はアルキル基；トリフルオロメチル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシ基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基；N-アルキル-N-脂環式アルキルアミノ基；N-脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；N-アルキル-N-アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；アリールアミノ基；N-アルキル-N-アリールアミノ基；アラルキルアミノ基；N-アルキル-N-アラルキルアミノ基；N-アルキル-N-アルコキシアミノ基；ヘテロアリールアミノ基；ヘテロアリールアルキルアミノ基；テトラヒドロイソキノリル基；テトラヒドロキノリル基；1-インドリル基又は1-イソインドリル基を表す）で表される基；アルキルスルホニルオキシ基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基；脂環式複素環スルホニルオキシ基；アルケニルスルホニルオキシ基；アルキニルスルホニル

ルオキシ基；アリールスルホニルオキシ基；アラルキルスルホニルオキシ基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールアルキルスルホニルオキシ基；メルカプト基；又は  $SR^{23}$ （式中、 $R^{23}$ はトリフルオロメチル基；アルキル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基を表す）等が挙げられる。置換アリール基及び置換ヘテロアリール基の置換基としては上記の置換基以外に、アルキル基、トリフルオロメチル基、アリール基、ヘテロアリール基等がさらに挙げられる。置換ピペリジンジイル基の置換基としては上記の置換基以外に、アルキル基等がさらに挙げられる。また、上記に例示した置換基には、さらに1又は2以上の置換基が存在していてもよい。このような場合の例としては、例えば、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン化アルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲン化アリール基、アルコキシアリール基等を挙げることができるがこれらに限定されることはない。より詳細に例示すれば、上記の置換基の例示において、例えばアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等におけるアルキル基がヒドロキシアルキル基、シアノアルキル基、アルコキシアルキル基になった場合等が挙げられるが、これらに限定されることはない。

これらの置換基の定義において、アルキル基及びアルキル部分を含む基（例えばアルコキシ基；アルキルアミノ基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；アルコキシカルボニル基；アルコキシカルボニルアミノ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニルオキシ基等）のアルキル部分は、前記アルキル基と同義である。脂環式アルキル基及び脂環式アルキル部分を含む基（例えば脂環式アルコキシ基；脂環式アルキルアミノ基；脂環式アルカノイル基；脂環式アルキルスルホニル基；脂環式アルコキシカルボニル基；脂環式アルコキシカルボニルアミノ基；脂環式アルキルスルフィニル基；脂環式アルキルスルホニルオキシ基等）の脂環式アルキル部分は、前記脂環式アルキル基と同義である。脂環式複素環基及び脂環式複素環部分を含む基（例えばO-脂環式複素環置換ヒドロキシル基；N-脂環式複素環置換アミノ基；脂環式複素環カルボニル基；脂環式複素環スルホニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニル基；O-脂環式複素環置換ヒドロキシカルボニルア



ミノ基；脂環式複素環スルフィニル基；脂環式複素環スルホニルオキシ基等）の脂環式複素環部分は、前記脂環式複素環基と同義である。アルケニル基及びアルケニル部分を含む基（例えばアルケニルオキシ基；アルケニルアミノ基；アルケノイル基；アルケニルスルホニル基；アルケニルオキシカルボニル基；アルケニルオキシカルボニルアミノ基；アルケニルスルフィニル基；アルケニルスルホニルオキシ基等）のアルケニル部分は、前記アルケニル基と同義である。アルキニル基及びアルキニル部分を含む基（例えばアルキニルオキシ基；アルキニルアミノ基；アルキノイル基；アルキニルスルホニル基；アルキニルオキシカルボニル基；アルキニルオキシカルボニルアミノ基；アルキニルスルフィニル基；アルキニルスルホニルオキシ基等）のアルキニル部分は、前記アルキニル基と同義である。アリール基及びアリール部分を含む基（例えばアリールオキシ基；アリールアミノ基；アロイル基；アリールスルホニル基；アリールオキシカルボニル基；アリールオキシカルボニルアミノ基；アリールスルフィニル基；アリールスルホニルオキシ基；アリールアゾ基等）のアリール部分は、前記アリール基と同義である。アラルキル基及びアラルキル部分を含む基（例えばアラルキルオキシ基；アラルキルアミノ基；アラルキルカルボニル基；アラルキルスルホニル基；アラルキルオキシカルボニル基；アラルキルオキシカルボニルアミノ基；アラルキルスルフィニル基；アラルキルスルホニルオキシ基等）のアラルキル部分は、前記アラルキル基と同義である。ヘテロアリール基及びヘテロアリール部分を含む基（例えばヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアミノ基；ヘテロアリールカルボニル基；ヘテロアリールスルホニル基；ヘテロアリールオキシカルボニル基；ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールスルフィニル基；ヘテロアリールスルホニルオキシ基；ヘテロアリールアゾ基等）のヘテロアリール部分は、前記ヘテロアリール基と同義である。ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルキル部分を含む基（例えばヘテロアリールアルコキシ基；ヘテロアリールアルキルアミノ基；ヘテロアリールアルキルカルボニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニル基；ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノ基；ヘテロアリールアルキルスルフィニル基；ヘテロアリールアルキルスルホニルオキシ基等）のヘテ

ロアリアルアルキル部分は、前記ヘテロアリアルアルキル基と同義である。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

一般式 (I) で表される化合物は塩として存在する場合があります、本発明の範囲にはこのような塩も含まれる。塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましい。薬理学的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。

より具体的には、薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられる。薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられる。薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられる。薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

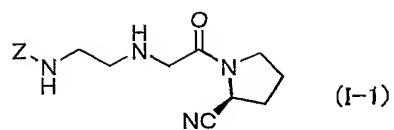
上記一般式 (I) で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトン等を挙げることができる。一般式 (I) で表される化合物は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、純粋な形態の光学異性体若しくはジアステレオ異性体、これらの異性体の任意の比率の混合物、又はラセミ体等はいずれも本発明の範囲に包含される。

上記一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を含む場合には、その配置はZ又はEのいずれであってもよく、Z又はEの任意の比率の混合物も本発明の範囲に含まれる。また、一般式 (I) で表される化合物の中には互変異性体が存在し得るものがあるが、当業者にはその存在が自明である。2以上の互変異性体のうちのいずれか又はそれらの任意の比率の混合物も本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物の好ましい例を以下に示すが、本発明の範囲は下記の化合物に限

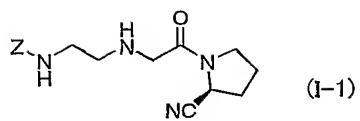
定されるものではない。

第1 表



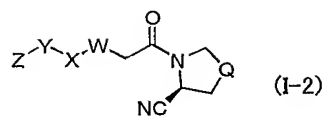
| 化合物番号 | Z |
|-------|---|
| 101   |   |
| 102   |   |
| 103   |   |
| 104   |   |
| 105   |   |
| 106   |   |
| 107   |   |

第1. 表つづき



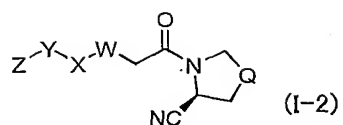
| 化合物番号 | Z |
|-------|---|
| 108   |   |
| 109   |   |
| 110   |   |
| 111   |   |
| 112   |   |

第1 表つづき



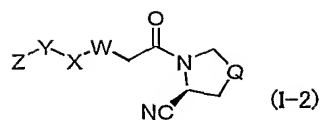
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 201   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 202   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 203   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 204   |   |         | S               |
| 205   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 206   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 207   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 208   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



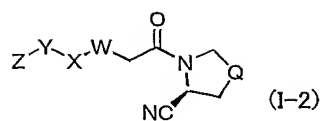
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 209   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 210   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 211   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 212   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 213   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 214   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 215   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 216   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 217   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 218   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 219   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 220   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 221   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 222   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 223   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 224   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 225   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 226   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 227   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 228   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 229   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 230   |   |         | CH <sub>2</sub> |

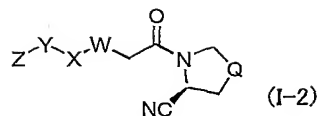
第1 表つづき



| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 231   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 232   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 233   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 234   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 235   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 236   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 237   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 238   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 239   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 240   |   |         | CH <sub>2</sub> |

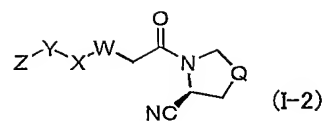


第1 表つづき



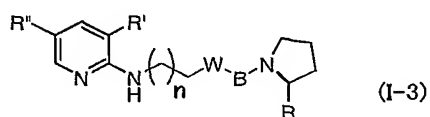
| 化合物番号 | Z | -Y-X-W- | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 241   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 242   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 243   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 244   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 245   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 246   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 247   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 248   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 249   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 250   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



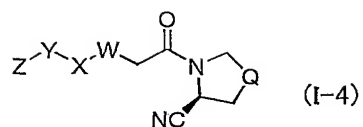
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 251   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 252   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



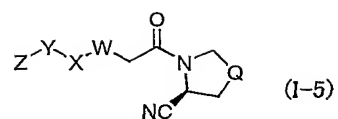
| 化合物番号 | B | W  | n | R      | R' | R''             |
|-------|---|----|---|--------|----|-----------------|
| 301   |   | NH | 1 | (S)-CN | H  | NO <sub>2</sub> |
| 302   |   | O  | 1 | (S)-CN | CN | H               |
| 303   |   | NH | 1 | (S)-CN | H  | NO <sub>2</sub> |
| 304   |   | NH | 1 | (S)-CN | CN | H               |
| 305   |   | NH | 1 | H      | CN | H               |
| 306   |   | NH | 2 | (S)-CN | CN | H               |

## 第1 表つづき



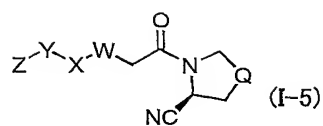
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 401   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 402   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 403   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 404   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 405   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 406   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 407   |   |         | CH <sub>2</sub> |

## 第1 表つづき



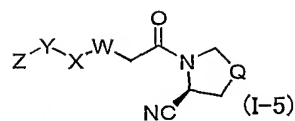
| 化合物番号 | Z | -Y-X-W- | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 501   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 502   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 503   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 504   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 505   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 506   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 507   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 508   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 509   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 510   |   |         | CH <sub>2</sub> |

## 第1 表つづき



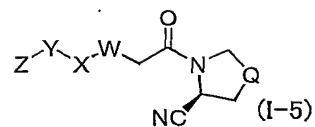
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 511   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 512   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 513   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 514   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 515   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 516   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 517   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 518   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 519   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 520   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



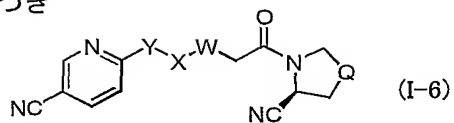
| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 521   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 522   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 523   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 524   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 525   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 526   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 527   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 528   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 529   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 530   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 531   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 532   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 533   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 534   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 535   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 536   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 537   |   |         | CH <sub>2</sub> |

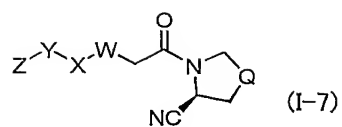
## 第1 表つづき



| 化合物番号 | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---------|-----------------|
| 601   |         | CH <sub>2</sub> |
| 602   |         | CH <sub>2</sub> |
| 603   |         | CH <sub>2</sub> |
| 604   |         | CH <sub>2</sub> |
| 605   |         | CH <sub>2</sub> |
| 606   |         | CH <sub>2</sub> |

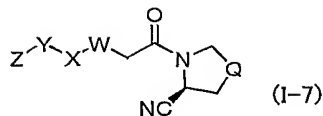


## 第1 表つづき



| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 701   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 702   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 703   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 704   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 705   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 706   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 707   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 708   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 709   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 710   |   |         | CH <sub>2</sub> |

第1 表つづき



| 化合物番号 | Z | —Y—X—W— | Q               |
|-------|---|---------|-----------------|
| 711   |   |         | CH <sub>2</sub> |
| 712   |   |         | CH <sub>2</sub> |

上記表中の一般式（I-1）において、Zが置換若しくは非置換のヘテロアリール基であることが好ましく、置換若しくは非置換の含窒素ヘテロアリール基であることがさらに好ましい。該ヘテロアリール基を構成するヘテロアリール環は1又は2個の窒素原子を環構成原子として含むことが好ましく、6員のヘテロアリール環又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環であることが好ましい。ヘテロアリール環が置換基を有する場合には、その置換基はシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヘテロアリール基が好ましい。最も好ましいZは、6員のヘテロアリール環又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環（該縮合ヘテロアリール環は窒素原子を含む環において結合し、該ヘテロアリール環又は該縮合ヘテロアリール環はシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヘテロアリール基からなる群から選ばれる1又は2以上の置換基として有していてもよい）である。

上記表中の一般式（I-2）において、Zが置換若しくは非置換のヘテロアリール基であることが好ましく、置換若しくは非置換の含窒素ヘテロアリール基であることがさらに好ましい。該ヘテロアリール基を構成するヘテロアリール環は1又は2個の窒素原子を環構成原子として含むことが好ましく、6員のヘテロアリール環

又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環であることが好ましい。ヘテロアリール環が置換基を有する場合には、その置換基はシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヘテロアリール基が好ましい。最も好ましいZは、6員のヘテロアリール環又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環（該縮合ヘテロアリール環は窒素原子を含む環において結合し、該ヘテロアリール環又は該縮合ヘテロアリール環はシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、又はヘテロアリール基からなる群から選ばれる1又は2以上の置換基として有していてもよい）である。一般式（I-2）において、 $-W-X-Y-$ は2個の窒素原子を含み、該窒素原子で結合する連結基として作用し、2個の窒素原子は2ないし6個の連結した炭素原子により隔てられていることが望ましい（環構造が存在する場合には片方の窒素原子から他方の窒素原子に至る2以上の炭素鎖部分構造のうちの最短の炭素鎖の炭素原子数が2ないし6個であることが望ましい）。 $-W-X-Y-$ が2個の窒素原子を含む場合に該2個の窒素原子を隔てる2ないし6個の連結した炭素原子上には1～3のアルキル基が置換していることが望ましく、2つのアルキル基が同一炭素原子に結合している化合物がより好ましい。環構造が存在する場合にはその環上に1～3のアルキル基が置換していることが望ましい。炭素原子上の置換基が該炭素原子といっしょになって脂環式アルキル基を形成する場合も望ましい。

上記表中の一般式（I-5）において、Zが置換若しくは非置換のヘテロアリール基であることが好ましく、置換若しくは非置換の含窒素ヘテロアリール基であることがさらに好ましい。該ヘテロアリール基を構成するヘテロアリール環は1又は2個の窒素原子を環構成原子として含むことが好ましく、6員のヘテロアリール環又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環であることが好ましく、6員のヘテロアリール環がさらに好ましい。ヘテロアリール環が置換基を有する場合には、その置換基は $-SO_2-R^{22}$ が好ましく、 $R^{22}$ がジアルキルアミノ基、N-脂環式複素環置換アミノ基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンジル基が好ましい。最も好ましいZは、置換基 $-SO_2-R^{22}$ （ $R^{22}$ がジアルキルアミノ基、N-脂環式複素環置換アミノ基である）を有する6員のヘテロアリール環である。

一般式 (I-5) において、 $-W-X-Y-$  は 2 個の窒素原子を含み、該窒素原子で結合する連結基として作用し、2 個の窒素原子は 2 ないし 6 個の連結した炭素原子により隔てられていることが望ましい (環構造が存在する場合には片方の窒素原子から他方の窒素原子に至る 2 以上の炭素鎖部分構造のうちの最短の炭素鎖の炭素原子数が 2 ないし 6 個であることが望ましい)。 $-W-X-Y-$  が 2 個の窒素原子を含む場合に該 2 個の窒素原子を隔てる 2 ないし 6 個の連結した炭素原子上には 1 ~ 3 のアルキル基が置換していることが望ましく、2 つのアルキル基が同一炭素原子に結合している化合物がより好ましい。環構造が存在する場合にはその環上に 1 ~ 3 のアルキル基が置換していることが望ましい。炭素原子上の置換基が該炭素原子とといっしょになって脂環式アルキル基を形成する場合も望ましい。

一般式 (I) で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、一般的には、下記の製造方法で製造することができる (以下、製造方法の説明において一般式 (I) の化合物を「化合物 (I)」と呼ぶ。他の式番号の化合物についても同様である)。

#### <製造法 1>

化合物 (I) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、L は脱離基を表し、A、B 及び D はそれぞれ前記と同義である)

L で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、置換若しくは非置換のアルコキシ基、置換若しくは非置換のアリールオキシ基、置換若しくは非置換のアルキルチオ基、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル基、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル基、置換若しくは非置換のアルキルスルホニルオキシ基、置換若しくは非置換のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる (ハロゲン原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基

は前記と同義であり、置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ニトロ基等が挙げられる)。

化合物 (I) は、化合物 (II) と化合物 (III) を、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒若しくはこれらの混合溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ ~用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分~48時間反応させることにより得ることができる。

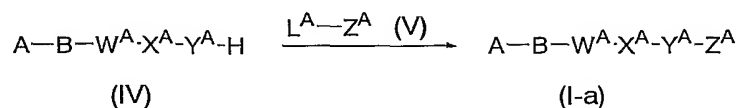
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化セシウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド、フッ化カリウム等が挙げられる。

化合物 (II) は、文献 [国際特許 98/19998 (W098/19998) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

化合物 (III) は、文献 [国際特許 98/19998 (W098/19998)、国際特許 98/14431 (W098/14431)、国際特許 99/51582 (W099/51582) 等] に記載されている方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じて得ることができる。

## <製造法 2>

Dが $-W^A-X^A-Y^A-Z^A$ である化合物 (I-a) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $L^A$ は前記Lと同義であり、A、B、 $W^A$ 、 $X^A$ 、 $Y^A$ 及び $Z^A$ はそれぞれ前

記と同義である)

化合物 (I-a) は、化合物 (IV) と化合物 (V) とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒若しくはこれらの混合溶媒中、-78℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分～48時間反応させることにより得ることができる。

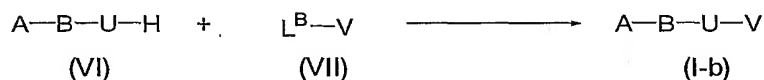
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等があげられる。

化合物 (IV) は、文献 [国際特許 98/19998 (W098/19988) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

化合物 (V) は、市販の化合物として得ることもできるが、文献 [ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、890-899 頁(1947 年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、561-572 頁(1962 年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.)、B、449-454 頁(1967 年)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー(J. Indian Chem. Soc.)、36 巻、787-791 頁(1959 年)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、17 巻、1571-1575 頁(1952 年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、14 巻、1060-1066 頁(1971 年)、フランス特許 1388756 (1965 年)、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.)、68 巻、1204-1208 頁(1946 年)、特開昭 60-120872 号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、39 巻、918-928 頁(1996 年)、南アフリカ特許 67/06512 (1968 年) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

## &lt;製造法 3&gt;

DがーUーVである化合物（I-b）は、次の反応工程に従い製造することができる。



（式中、 $\text{L}^{\text{B}}$ は前記Lと同義を表し、A、B、U及びVはそれぞれ前記と同義である）

化合物（I-b）は、化合物（VI）と化合物（VII）とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒若しくはこれらの混合溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分～48時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

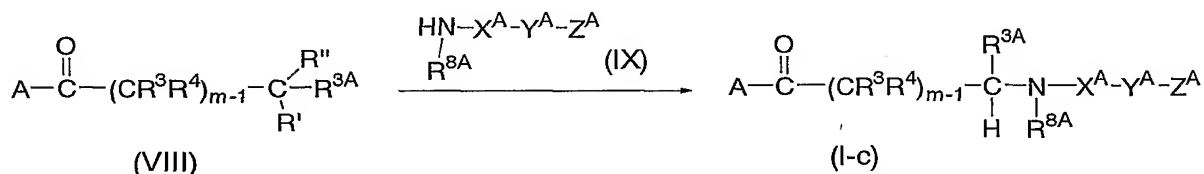
化合物（VI）は、文献〔国際特許 98/19998 (W098/19988) 等〕に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

原料化合物（VII）は、市販の化合物として得ることもできるが、文献〔ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), 890-899 頁(1947 年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), 561-572 頁(1962 年)、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー(J. Chem. Soc.), B, 449-454 頁(1967 年)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー(J. Indian Chem. Soc.), 36 巻、787-791 頁(1959 年)、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 17 巻、1571-1575 頁(1952 年)、ジャーナル・オブ・

メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 14 巻、1060-1066 頁(1971 年)、フランス特許 1388756 (1965 年)、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 68 巻、1204-1208 頁(1946 年)、特開昭 60-120872 号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 39 巻、918-928 頁(1996 年)、南アフリカ特許 67/06512 (1968 年) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

#### <製造法 4>

B が  $-\text{CO}(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{m-1}\text{CH}(\text{R}^{3A})-$  であり、D が  $-\text{N}(\text{R}^{8A})-\text{X}^A-\text{Y}^A-\text{Z}^A$  である化合物 (I-c) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^{1'}$  は、同一又は異なって置換若しくは非置換のアルコキシ基または置換若しくは非置換のアルキルチオ基を表すか、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^{1'}$  が一緒になってオキソ基を表し、 $\text{R}^{3A}$  は前記  $\text{R}^3$  と同義であり、A、B、 $\text{X}^A$ 、 $\text{Y}^A$ 、 $\text{Z}^A$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{8A}$ 、及び m はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I-c) は、化合物 (VIII) と化合物 (IX) とを、必要により酸性条件下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、又はこれらの混合溶媒中、 $-78^\circ\text{C}$  ~ 用いた溶媒の沸点の間の温度で 5 分 ~ 48 時間反応させ、次いで適当な条件で還元することにより得ることができる。

還元方法としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ )、水素化シアノホウ



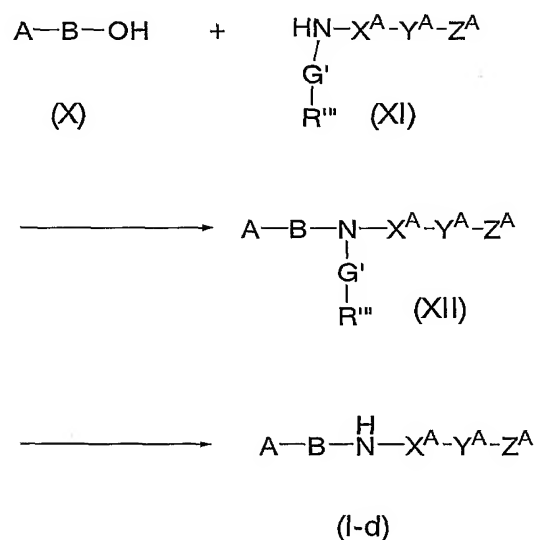
素ナトリウム ( $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ )、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( $\text{NaH}(\text{OCOCH}_3)_3$ )、水素化リチウムアルミニウム ( $\text{LiAlH}_4$ ) 等の還元剤を用いる方法、パラジウム炭素や白金等の触媒存在下における水素添加反応による方法等が挙げられる。適当な還元条件下で、化合物 (VII I) と化合物 (IX) を反応させ、化合物 (I-c) を得ることもできる。

原料化合物 (VII I) は、文献 [米国特許 4794185、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Eur. J. Org. Chem)、1 巻、329-333 頁 (1999 年) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

原料化合物 (IX) は、文献 [国際特許 98/19998 (W098/19988) 等] に記載されている方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じて得ることができる。

#### <製造法 5>

D が  $-\text{NH}-\text{X}^{\text{A}}-\text{Y}^{\text{A}}-\text{Z}^{\text{A}}$  である化合物 (I-d) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $\text{R}'''$  は前記  $\text{R}^5$  と同義であり、 $\text{G}'$  は前記  $\text{G}^{\text{A}}$  と同義であり、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{X}^{\text{A}}$ 、 $\text{Y}^{\text{A}}$ 、及び  $\text{Z}^{\text{A}}$  はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I-d) は、化合物 (X) と化合物 (XI) とを、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、又はこれらの混合溶媒中、光延反応の条件下、 $-78^{\circ}\text{C}$ ~用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分~48時間反応させることにより化合物 (XII) を得、さらにこの化合物を脱保護することにより得られる。

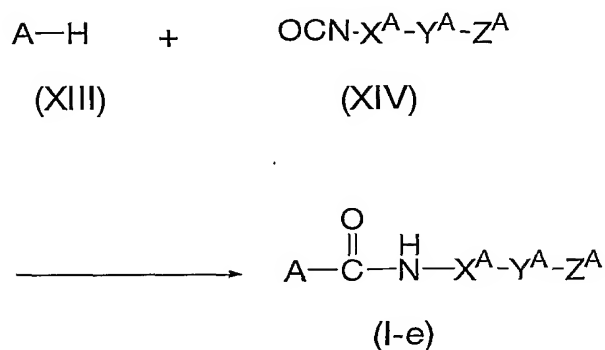
保護基の脱離は、有機合成化学で常用される方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981 年) 参照] 等に記載の条件あるいはそれらに準じて実施することができる。

化合物 (X) は、文献 [テトラヘドロン (Tetrahedron)、45 巻、5787-5790 頁 (1989 年) 等] に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

化合物 (XII) は、参考例記載の方法又はそれらに準じて得ることができる。

#### <製造法 6>

B が  $-\text{CO}-$  であり、D が  $-\text{NH}-\text{X}^{\text{A}}-\text{Y}^{\text{A}}-\text{Z}^{\text{A}}$  である化合物 (I-e) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、A、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>及びZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である)

化合物(I-e)は、化合物(XIII)と化合物(XIV)とを、必要により塩基存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒若しくはこれらの混合溶媒中、-78℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分～48時間反応させることにより得ることができる。

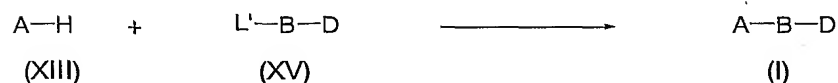
塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

化合物(XIII)は、文献[バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、6巻、1163-1166頁(1996年)等]に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

化合物(XIV)は、実施例記載の方法又はそれらに準じて得ることができる。

#### <製造法7>

化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、L'は水酸基又は前記Lと同義であり、A、B及びDはそれぞれ前記と同義である)

化合物(I)は、化合物(XIII)と化合物(XV)とを、必要により塩基や縮合剤の存在下、適当な不活性溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、

THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、又はこれらの混合溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分～48時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられ、縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。

原料化合物(XV)は、米国特許 6110949 等の明細書に記載されている方法又はそれらに準じて得ることができる。

上記製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか又は方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 参照]等を用いることにより目的化合物を得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著 (1989年) 等]によっても行うことができ、化合物(I)の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体である化合物(I)へ導くことができるものもある。

上記の製造法で得られる化合物の動態の改善(吸収、持続等)、安定性の向上等を目的として、化合物のプロドラッグ化を行うことが可能である。化合物のプロドラッグ化は、メディシナルケミストリーの分野で常用される方法を用いて達成することができる。化合物中のプロドラッグ化のために修飾可能な官能基(例えばアミ

ノ基、ヒドロキシ基等)に関して、例えばアシル化(該アシル化に用いるアシル基は天然アミノ酸から誘導されるアシル基を含んでいてもよい)、アロイル化、アシルオキシメチレンオキシカルボニル化、メトキシカルボニル化、エトキシカルボニル化、ベンジルオキシカルボニル化等の処理を行うことにより、プロドラッグ化された化合物を得ることができる。

上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したいときには、化合物(I)が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

一般式(I)で表される本発明の化合物はジペプチジルペプチダーゼ-IV(DPP-IV)の阻害作用を有しており、2型糖尿病の予防及び／又は治療、あるいは2型糖尿病に付随する合併症の予防及び／又は治療に有用な医薬の有効成分として用いることができる。糖尿病の合併症としては、典型的なものとして網膜症、腎症、又は神経症等を挙げることができるが、これらに限定されることはない。また、その他のDPP-IVが関与する病態の治療に有用な医薬の有効成分として用いることができる。

本発明の医薬としては、一般式(I)で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩を、そのまま投与することも可能であるが、通常は1又は2以上の製剤用添加物とともに医薬用組成物を調製して投与することが好ましい。本発明の医薬はヒト及びヒト以外の哺乳類動物に適用可能である。本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩を2種以上組み合わせ用いてもよい。また、本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩のほか、それらの水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与することができるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

経口投与に適する製剤形態としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、注射剤（静脈内投与用等）等を挙げることができるが、製剤形態はこれらに限定されることはない。

経口投与に適当な液体製剤（例えばシロップ剤等）は、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液又は塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製することができる。これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質、又は疾患の重篤度等により異なり、適宜増減することが望ましい。通常は、成人1日あたり0.01～1000mg、好ましくは5～500mgであり、上記の投与量を1日1回又は2回以上に分割して投与するのが好ましい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の

実施例に限定されることはない。

実施例 1: (S) - 1 - [2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 メタンスルホン酸塩 (化合物 101)

(1) 参考例 2 で得られる 2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミン (415 mg, 3.00 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、氷冷下で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (217 mg, 1.00 mmol) の THF (4 mL) 溶液を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=6/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (114 mg, 0.420 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (225 mg, 0.820 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (160  $\mu$ L, 2.46 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。減圧下で THF とメタンスルホン酸を留去して得られた残渣を 2 - プロパノール - エタノールから結晶化し、標記化合物 (239 mg, 0.870 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 26%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.99 (1H, br s), 8.00-7.97 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 4.84 (1H, dd,  $J$  = 5.9, 5.4 Hz), 4.11-4.00 (2H, m), 3.65-3.37 (4H, m), 3.22-3.04 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.24-1.96 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 275 ( $M + H$ ) $^+$

元素分析 計算値  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 36.49; H, 5.93; N, 17.02. 実測値 C, 36.64; H, 5.66; N, 16.75.

実施例 2: (S) - 1 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリダジニルアミノ) エチルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 メタンスルホン酸塩 (化合物 102)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 3 で得られる 2 - [(6 - クロロ - 3 - ピリダジニル) アミノ] エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 3%

APCIMS (m/z): 309 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 311 ( $^{37}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例 3: (S) - 1 - [2 - (2 - キノキサリニルアミノ) エチルアミノ] アセチル  
- 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 103)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 4 で得られる 2 - (2 - キノキサリニルアミノ) エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、塩の調製においてメタンスルホン酸の代わりに塩化水素 - 酢酸エチル溶液を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 16%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.40 (1H, s), 7.83-7.53 (3H, m), 7.43-7.36 (1H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 5.9, 5.4$  Hz), 4.21-3.42 (6H, m), 3.32-3.11 (2H, m), 2.25-2.02 (4H, m).

APCIMS (m/z): 324 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 4: (S) - 1 - [2 - (4 - クロロ - 1 - フタラジニルアミノ) エチルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 メタンスルホン酸塩 (化合物 104)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 5 で得られる 2 - (4 - クロロ - 1 - フタラジニルアミノ) エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 18%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.16-8.05 (4H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 6.2, 5.1$  Hz), 4.15-4.11 (2H, m), 3.91-3.87 (2H, m), 3.65-3.55 (2H, m), 3.44-3.20 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.25-1.99 (4H, m).

APCIMS (m/z): 357 ( $^{35}\text{ClM} - \text{H}$ )<sup>-</sup>, 359 ( $^{37}\text{ClM} - \text{H}$ )<sup>-</sup>



実施例 5: (S) - 1 - [2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニルアミノ) エチルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 メタンスルホン酸塩 (化合物 105)

2 - (2 - ピラジニル) アミノエチルアミンの代わりに参考例 6 で得られる 2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニルアミノ) エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 12%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.88 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.84 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.9$  Hz), 4.20-3.93 (4H, m), 3.99 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.66-3.56 (1H, m), 3.53-3.20 (3H, m), 2.55-2.04 (4H, m), 2.34 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 383 ( $M - H$ ) $^-$

実施例 6: (S) - 1 - {2 - [2 - (4 - ピリジル) - 4 - キナゾリニルアミノ]エチルアミノ}アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 メタンスルホン酸塩 (化合物 106)

2 - (2 - ピラジニルアミノエチル) アミンの代わりに参考例 7 で得られる 2 - [2 - (4 - ピリジル) - 4 - キナゾリニルアミノ]エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 17%

$^1\text{H}$  NMR (フリー体、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.74-8.72 (2H, m), 8.50-8.30 (3H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 7.77-7.72 (1H, m), 7.58-7.51 (1H, m), 5.00 and 4.77 (1H, m), 3.86-3.58 (4H, m), 3.50-3.09 (4H, m), 2.38-2.00 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 402 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 7: (S) - 1 - [2 - (2 - キノリルアミノ) エチルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 107)

2-(2-ピラジニルアミノ)エチルアミンの代わりに参考例1に記載の方法で得られる2-(2-キノリルアミノ)エチルアミンを用い、(S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例1と同様にして標記化合物を得た。

収率: 20%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.2 (1H, br s), 9.43 (1H, br s), 8.45-8.16 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.82 (1H, dd,  $J = 6.9, 4.2$  Hz), 4.29-3.93 (4H, m), 3.62-3.47 (4H, m), 2.23-1.86 (4H, m).

APCIMS (m/z): 324 (M + H) $^+$

実施例 8: (S)-1-[2-(4-メチル-2-キノリルアミノ)エチルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩 (化合物 108)

2-(2-ピラジニルアミノ)エチルアミンの代わりに参考例8で得られる2-(4-メチル-2-キノリルアミノ)エチルアミンを用い、(S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例1と同様にして標記化合物を得た。

収率: 26%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.26-9.19 (1H, m), 8.21-7.94 (2H, m), 7.86-7.74 (1H, m), 7.61-7.40 (1H, m), 7.06-6.92 (1H, m), 4.78-4.67 (1H, m), 4.54-4.16 (1H, m), 4.10-3.82 (6H, m), 3.42-3.34 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.01-1.81 (4H, m).

APCIMS (m/z): 338 (M + H) $^+$

実施例 9: (S)-1-[2-(4-キノリルアミノ)エチルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩 (化合物 109)

2-(2-ピラジニルアミノ)エチルアミンの代わりに参考例9で得られる2-(4-キノリルアミノ)エチルアミンを用い、(S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、

実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.69 (1H, br s), 9.62-9.30 (1H, m), 8.72-8.64 (2H, m), 7.99-7.94 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.84 (1H, dd,  $J = 5.5, 5.5$  Hz), 4.30-4.10 (2H, m), 4.02-3.89 (2H, m), 3.64-3.06 (4H, m), 2.20-1.91 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 324 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 10: (S) - 1 - [ 2 - ( 1 - イソキノリルアミノ ) エチルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 110)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 10 で得られる 2 - ( 1 - イソキノリルアミノ ) エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 3%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.30 (1H, br s), 9.38 (1H, br s), 8.86-8.83 (1H, m), 7.96-7.95 (2H, m), 7.81-7.65 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.83 (1H, dd,  $J = 5.4, 5.4$  Hz), 4.35-4.04 (4H, m), 3.70-3.52 (2H, m), 3.46-3.36 (2H, m), 2.22-1.93 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 324 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 11: (S) - 1 - [ 2 - ( 2 - ベンゾチアゾリルアミノ ) エチルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 111)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 11 で得られる 2 - ( 2 - ベンゾチアゾリルアミノ ) エチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 18%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.45-9.23 (1H, m), 8.59-8.49 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 6.8$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 4.86 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 4.20-4.08 (2H, m), 3.77-3.20 (6H, m), 2.26-1.94 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 330 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 12: (S) - 1 - [ 2 - ( 5 - N, N - ジメチルアミノスルホニル - 2 - ピリジルアミノ ) エチルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 112)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 12 に記載の方法で得られる 2 - [ 5 - ( N, N - ジメチルアミノスルホニル ) - 2 - ピリジルアミノ ] エチルアミンを用い、塩の調製においてメタンスルホン酸の代わりに 4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 27%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.30 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.84 (1H, m), 3.68-3.41 (6H, m), 3.16 (2H, br s), 2.58 (6H, s), 2.17-1.76 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 381 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 13: (S) - 1 - { 4 - [ ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) アミノメチル ] ベンジルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル シュウ酸塩 (化合物 201)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 15 に記載の方法で得られる 4 - [ ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) アミノメチル ] ベンジルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、塩の調製においてメタンスルホン酸の代わりにシュウ酸を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 56%

$^1\text{H}$  NMR (フリード、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.30 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.9$  Hz), 7.66 (1H, dd,

$J = 7.6, 1.9 \text{ Hz}$ ), 7.31 (4H, s), 6.62 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.9 \text{ Hz}$ ), 5.59 (1H, br), 4.75 (1H, m), 4.69 (2H, d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ), 3.82 (2H, s), 3.55-3.30 (2H, m), 3.37 (2H, s), 2.56 (1H, br), 2.32-2.04 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 373 ( $M - H$ )<sup>-</sup>

実施例 14: (S) - 1 - [ 4 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) - 1 - ピペラジニル ]  
アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 202)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 16 に記載の方法で得られる 1 - ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) ピペラジン 2 塩酸塩を用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸カリウムを塩基として用い、実施例 1 ( 1 ) と同様にして標記化合物を得た。

収率: 60%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.34 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.9 \text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.9 \text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.8 \text{ Hz}$ ), 5.17 および 4.76 (1H, m), 3.82-3.72 (4H, m), 3.71-3.50 (2H, m), 2.96 および 2.88 (2H, s), 2.75-2.68 (4H, m), 2.31-2.04 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 325 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 15: (S) - 1 - { 2 - [ ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) - N - メチルアミノ ]  
エチル - N - メチルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 203)

2 - ( 2 - ピラジニルアミノ ) エチルアミンの代わりに参考例 17 に記載の方法で得られる 2 - [ ( 3 - シアノ - 2 - ピリジル ) - N - メチルアミノ ] エチル - N - メチルアミンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において炭酸水素カリウムを塩基として用い、実施例 1 ( 1 ) と同様にして標記化合物を得た。

収率: 79%

<sup>1</sup>H NMR (フリード、CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.27 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0 \text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.8 \text{ Hz}$ ), 5.26 および 4.71 (1H, m), 3.82

(2H, m), 3.66 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.28 (2H, s), 2.80 (2H, m), 2.41 および 2.37 (3H, s), 2.29-2.01 (4H, m).

APCIMS (m/z): 327 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 16: (R) - 3 - [1 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジル] アミノアセチル - 4 - チアゾリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 204)

参考例 19 に記載の方法で得られる (R) - 3 - [N - tert - ブトキシカルボニル - 1 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 4 - チアゾリジンカルボニトリル (21 mg, 0.046 mmol) を塩化メチレン (0.5 mL) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、15 分攪拌後、氷浴を除去し、1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にエタノール (3 mL) を加え、pH が 8 になるまで、BioRad AG (登録商標) 1 X-8 イオン交換レジンを加えた。レジンを通別し、濾液を減圧濃縮した。

得られた残渣を HPLC (YMC Pack SIL SH-043-5 2X25cm YMC Co., Ltd, クロロホルム/メタノール=96/4, 流速 10 mL/分) で分取精製し、標記化合物のフリー体 (8 mg, 0.02 mmol) を得た。

フリー体を THF (0.5 mL) に懸濁し、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (17  $\mu$ L, 0.068 mmol) を加え、30 分攪拌後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 (10 mg, 0.02 mmol) を得た。

収率: 50%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.20 (2H, br s), 8.42 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 7.7, 2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 5.37-5.36 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.31-4.15 (4H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.18-2.99 (2H, m), 2.20-2.16 (2H, m), 1.76-1.68 (2H, m).

APCIMS (m/z): 357 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 17: (S) - 1 - [1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 205)

参考例 26 で得られた 4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル) ピペリジン (0.606g, 3.00mmol) の THF (9 mL) 溶液を氷冷し、1 時間攪拌した。そのままの温度で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (217 mg, 1.00 mmol) を加え、3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、標記化合物のフリー体を得た。

得られた油状物を THF (12mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.9mL) を滴下し、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣に THF を加え、濾取し、減圧乾燥し、標記化合物 (317mg, 77%) を得た。

収率 : 77%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.22 (2H, br s), 8.49 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.85 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.5$  Hz), 4.58-4.53 (2H, br d), 3.71-3.38 (4H, m), 3.00-2.91 (2H, m), 2.26-1.99 (6H, m), 1.59-1.53 (2H, m).

FABMS ( $m/z$ ): 339 ( $M + H$ ) $^+$

元素分析 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (430.36) : C, 50.24; H, 6.32; N, 19.53. 実測値 : C, 50.51; H, 6.42; N, 19.24.

実施例 18 : (S)-1-[3-(5-シアノ-2-ピリジル) アミノ-2-メチル-2-プロピルアミノ] アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 206)

(1) 参考例 13 に記載の方法で得られる 2-アミノ-N-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン (856 mg, 4.50 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、氷冷下で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加え、同温度で 10 分、室温で 70 分攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、有機層を水、飽和食塩水

で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=8/1）で精製し、標記化合物のフリー体（481 mg, 1.47 mmol）を得た。

（2）（1）で得られたフリー体（481 mg, 1.47 mmol）のメタノール（3 mL）溶液に、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液（1.1 mL, 4.41 mmol）を加えた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を2-プロパノール-エタノールから結晶化し、標記化合物（110 mg, 0.32 mmol）を無色結晶として得た。

収率：22%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.98 (1H, br s), 8.38 (1H, dd,  $J = 2.2$  Hz), 8.05-7.95 (1H, m), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.84 (1H, dd,  $J = 6.9, 4.5$  Hz), 3.74-3.48 (4H, m), 3.64 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz), 2.25-2.00 (4H, m), 1.30 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 327 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 19: (S)-1-[1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-メチル-4-ピペリジルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩(化合物 207)

（1）ヨーロッパ特許 647639 に記載の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン（1.07 g, 5.00 mmol）を 1, 4-ジオキサン（20 mL）に懸濁させ、炭酸カリウム（1.04 g, 7.50 mmol）と 2-クロロ-5-シアノピリジン（1.04 g, 7.50 mmol）を加えた。混合物を 1 晩加熱還流して室温まで空冷後、水を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。あわせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン（0.78 g, 2.5 mmol）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.43 (1H, br s), 3.96 (2H, ddd,  $J = 13.5, 8.9, 4.6$  Hz), 3.39 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.5, 3.0$  Hz), 2.15-2.05 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m),



1.44 (9H, s), 1.39 (3H, s).

APCIMS (m/z): 317 (M + H)<sup>+</sup>

(2) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン (0.78 g, 2.5 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) に、氷冷下、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (50 mL) を添加した。反応液を室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、トルエンでさらに共沸した。残渣をエタノール (100 mL) に溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8 イオン交換レジン (40 g) を加えて、5分間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮して4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン (0.53 g, 2.5 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.38 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.57 (1H, dd, J = 9.2, 2.4Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.95-3.70 (2H, m), 3.70-3.55 (2H, m), 1.65-1.50 (4H, m), 1.33 (2H, br s), 1.19 (3H, s).

APCIMS (m/z): 217 (M + H)<sup>+</sup>

(3) (2) で得られた4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン (0.53 g, 2.5 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に、氷冷下で米国特許 6011155 に記載の(S)-1-プロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (174 mg, 0.80 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えてクロロホルムで3回抽出した。あわせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリー体 (272 mg, 0.770 mmol) を得た。

(4) (3) で得られたフリー体 (272 mg, 0.770 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) に、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) を氷冷下で加え、室温で10分間攪拌した。析出した沈殿を濾過して、標記化合物 (185 mg, 0.440 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 57%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.05 (2H, br s), 8.49 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.87 (1H,

dd,  $J = 9.2, 1.9\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, m), 4.15-3.88 (2H, m), 3.80-3.70 (1H, m), 3.70-3.50 (2H, m), 3.20-3.05 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.95-1.80 (4H, m), 1.45 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 353 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 20: (S) - 1 - [ 1 - ( 2 - ピラジニル ) - 4 - ピペリジルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 208)

(1) 参考例 22 に記載の方法で得られる 4 - アミノ - 1 - ( 2 - ピラジニル ) ピペリジン (1.07 g, 6.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、室温で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え、同温度で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加えた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=8/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (127 mg, 0.400 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (127 mg, 0.400 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.30 mL, 1.2 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を 2 - プロパノール/エタノールから結晶化し、標記化合物 (35 mg; 0.09 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.40 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, dd,  $J = 6.9, 3.9\text{ Hz}$ ), 4.51-4.29 (3H, m), 4.19-4.00 (2H, m), 3.69-3.26 (3H, m), 2.94-2.84 (2H, m), 2.33-1.82 (6H, m), 1.71-1.50 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 315 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 21: (S) - 1 - [ 1 - ( 2 - キノリル ) - 4 - ピペリジルアミノ ] アセチル

－2－ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 209)

4－アミノ－1－(2－ピラジニル) ピペリジンの代わりに参考例 23 で得られる 4－アミノ－1－(2－キノリル) ピペリジンを用い、実施例 20 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 3%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.38-9.18 (1H, m), 8.45-8.27 (2H, m), 7.92-7.8 (1H, m), 7.79-7.70 (1H, m), 7.62-7.36 (2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J = 6.2, 5.1$  Hz), 4.76-4.65 (2H, m), 4.22-4.01 (2H, m), 3.72-3.36 (5H, m), 2.23-1.98 (6H, m), 1.83-1.65 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 364 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 22: (S)－1－[1－(2－キノキサリニル)－4－ピペリジルアミノ] アセチル－2－ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 210)

4－アミノ－1－(2－ピラジニル) ピペリジンの代わりに参考例 24 で得られる 4－アミノ－1－(2－キノキサリニル) ピペリジンを用い、実施例 20 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.30-9.01 (1H, m), 8.88 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.65-7.57 (2H, m), 7.44-7.38 (1H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz), 4.73-4.68 (2H, m), 4.19-3.99 (2H, m), 3.63-3.34 (3H, m), 3.07-2.98 (2H, m), 2.28-1.89 (6H, m), 1.76-1.55 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 365 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 23: (S)－1－[1－(1－イソキノリル)－4－ピペリジルアミノ]アセチル－2－ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 211)

4－アミノ－1－(2－ピラジニル) ピペリジンの代わりに参考例 25 で得られる 4－アミノ－1－(1－イソキノリル) ピペリジンを用い、(S)－1－ブロモアセチル－2－ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程において水酸化セシウム・

水和物を塩基として用いて実施例 20 と同様に標記化合物を得た。

収率：9%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.45 (1H, br s), 8.15 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.06-7.93 (3H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.0$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 4.88 (1H, dd,  $J = 4.5, 4.5$  Hz), 4.31-3.98 (2H, m), 3.66-3.23 (7H, m), 2.32-1.87 (8H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 364 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 24 : (S) - 1 - [ 2 - メチルー 1 - ( 2 - キノキサリニルアミノ ) - 2 - ブロピルアミノ ] アセチルー 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 212)

(1) 参考例 27 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチルー N - ( 2 - キノキサリニル ) プロピルアミン (865 mg, 4.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に室温で水酸化セシウム・一水和物 (504 mg, 3.00 mmol) を加え、同温度で 5 分間攪拌した。この混合液に米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチルー 2 - ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) を加え、同温度で 7 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製し、標記化合物のフリー体を得た。

(2) (1) で得られたフリー体のメタノール溶液に 4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液を加えた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を 2 - プロパノール - エタノールから結晶化し、標記化合物 (93.0 mg, 0.219 mmol) を無色結晶として得た。

収率：11%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.00 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.10-8.01 (1H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.41-7.32 (1H, m), 4.79 (1H, dd,  $J = 5.7, 4.3$  Hz), 4.28-4.13 (3H, m), 3.84-3.47 (4H, m), 2.26-1.98 (4H, m), 1.38 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 353 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 25 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 2 - キノリルアミノ ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 213)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 2 - キノキサリニル ) プロピルアミンの代わりに参考例 28 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 2 - キノリル ) プロピルアミン (860 mg, 4.00 mmol) を用い、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液の代わりにフマル酸を用い、実施例 24 と同様にして標記化合物 (85.0 mg, 0.182 mmol) を得た。

収率: 9%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.03-7.65 (4H, m), 7.36-7.12 (3H, m), 6.57 (2H, s), 4.86 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 4.27-3.16 (7H, m), 2.29-1.96 (4H, m), 1.43 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 352 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 26 : (S) - 1 - [ 1 - ( 1 - イソキノリルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 214)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 2 - キノキサリニル ) プロピルアミンの代わりに参考例 29 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - ( 1 - イソキノリル ) - 2 - メチルプロピルアミン (860 mg, 4.00 mmol) を用い、実施例 24 と同様にして標記化合物 (136 mg, 0.320 mmol) を得た。

収率: 16%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.01-7.68 (4H, m), 7.33-7.07 (3H, m), 4.87 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.6$  Hz), 4.34-3.16 (7H, m), 2.29-1.95 (4H, m), 1.41 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 352 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 27 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 4 - キノリルアミノ ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 215)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 2 - キノキサリル ) プロピルアミンの代わりに

参考例 30 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(4-キノリル)プロピルアミン (860 mg, 4.00 mmol) を用い、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液の代わりにフマル酸を用い、実施例 24 と同様にして標記化合物 (270 mg, 0.578 mmol) を得た。

収率: 29%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 7.3, 6.8$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 6.55 (2H, s), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.3$  Hz), 3.83-3.02 (8H, m), 2.27-1.90 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 352 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 28: (S)-1-[2-メチル-1-(2-ピラジニルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 216)

2-アミノ-2-メチル-N-(2-キノキサリル)プロピルアミンの代わりに参考例 31 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピラジニル)プロピルアミン (664 mg, 4.00 mmol) を用い、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液の代わりにフマル酸を用い、実施例 24 と同様にして標記化合物 (217 mg, 0.519 mmol) を得た。

収率: 26%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.58 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.9, 4.2$  Hz), 3.83-3.29 (7H, m), 2.26-1.90 (4H, m), 1.07 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 303 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 29: (S)-1-[2-メチル-1-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル L-酒石酸塩 (化合物 217)

(1) 参考例 32 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(5-ニト

ロー 2-ピリジル) プロピルアミン (1.26 g, 6.00 mmol) の THF (14 mL) 溶液に、室温で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) を加え、同温度で 4 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (489 mg, 1.41 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (489 mg, 1.41 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に L-酒石酸 (212 mg, 1.41 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去して得られた残渣を 2-プロパノールで洗浄し、標記化合物 (606 mg, 1.22 mmol) を緑色結晶として得た。

収率: 61%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.87 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.18-8.03 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 4.16 (2H, s), 3.66-3.40 (7H, m), 2.25-1.91 (4H, m), 1.16 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 347 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 30: (S) - 1-[2-メチル-1-(2-ピリジルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 218)

2-アミノ-2-メチル-N-(5-ニトロ-2-ピリジル) プロピルアミンの代わりに参考例 33 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリジル) プロピルアミン (744 mg, 4.50 mmol) を用い、L-酒石酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 29 と同様にして標記化合物 (268 mg, 0.642 mmol) を得た。

収率: 43%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.91 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 7.0, 6.5$  Hz), 6.56-6.43 (3H, m), 6.56 (2H, s), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.7, 4.4$  Hz), 3.55-3.28 (5H, m), 3.28 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 2.24-1.87 (4H, m), 1.10 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 302 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 31 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 ( 化合物 219 )

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) プロピルアミンの代わりに参考例 34 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル ) プロピルアミン ( 1.05 g, 4.50 mmol ) を用い、L-酒石酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 29 と同様にして標記化合物 ( 548 mg, 1.33 mmol ) を得た。

収率 : 89%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.24 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.58 (2H, s), 4.73 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.9$  Hz), 3.61-3.25 (5H, m), 3.37 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 2.17-1.95 (4H, m), 1.09 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 370 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 32 : (S) - 1 - [ 1 - ( 3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 ( 化合物 220 )

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) プロピルアミンの代わりに参考例 35 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - ( 3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジル ) - 2 - メチルプロピルアミン ( 1.05 g, 4.50 mmol ) を用い、L-酒石酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 29 と同様にして標記化合物 ( 475 mg, 0.977 mmol ) を得た。

収率 : 65%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.58 (2H, s), 6.48 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.77 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.5$  Hz), 3.68-3.21 (5H, m), 3.40 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.25-2.01 (4H, m), 1.10 (6H, s).



APCIMS (m/z): 370 ( $^{35}\text{Cl}^{35}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 372 ( $^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 374 ( $^{37}\text{Cl}^{37}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例 33 : (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - カルバモイル - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 221)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) プロピルアミンの代わりに参考例 36 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - ( 5 - カルバモイル - 2 - ピリジル ) - 2 - メチルプロピルアミンを用い、実施例 29 ( 1 ) と同様にして標記化合物を得た。

収率: 43%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.08 (1H, br s), 7.01 (1H, br s), 6.53 (2H, s), 4.73 (1H, m), 3.82-3.27 (6H, m), 2.19-1.81 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS (m/z): 345 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 34 : (S) - 1 - [ 1 - ( 3 - シアノ - 2 - ピラジニルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 222)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジル ) プロピルアミンの代わりに参考例 37 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - ( 3 - シアノ - 2 - ピラジニル ) - 2 - メチルプロピルアミン (860 mg, 4.50 mmol) を用い、L-酒石酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 29 と同様にして標記化合物 (145 mg, 0.327 mmol) を得た。

収率: 22%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.29 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.21 (1H, br s), 6.60 (2H, s), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 3.66-3.17 (7H, m), 2.24-2.04 (4H, m), 1.09 (6H, s).

APCIMS (m/z): 328 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 35 : (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 223)

参考例 38 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - [ 5 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) - 2 - ピリジル ] - 2 - メチルプロピルアミン (532 mg, 2.25 mmol)、塩基性アルミナ (Merck, Aluminium oxide 90 active basic 0.063-0.200 mm, 326 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、0 °C で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (37.0 mg, 0.0993 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (37.0 mg, 0.0993 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液にフマル酸 (11.5 mg, 0.0993 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (23.0 mg, 0.0471 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 3%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.08 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 7.49 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz), 7.09 (1H, t,  $J$  = 6.2 Hz), 6.63 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.57 (2H, s), 4.77 (1H, dd,  $J$  = 7.0, 4.3 Hz), 3.80-3.20 (5H, m), 3.43 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 2.97 (6H, s), 2.25-1.86 (4H, m), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 373 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 36 : (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 224)

2 - アミノ - N - [ 5 - (N, N-ジメチルアミノカルボニル) - 2 - ピリジル ] - 2 - メチルプロピルアミンの代わりに参考例 39 に記載の方法で得られる 2 - アミ

ノ-N-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン (163 mg, 0.816 mmol) を用い、実施例 35 と同様にして標記化合物 (60.0 mg, 0.133 mmol) を得た。

収率: 24%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.7 Hz), 6.99 (1H, t,  $J = 5.1$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.56 (2H, s), 4.78 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.6$  Hz), 3.82-3.25 (5H, m), 3.40 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 2.25-1.90 (4H, m), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 336 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ ) $^+$ , 338 ( $^{37}\text{ClM} + \text{H}$ ) $^+$

実施例 37: (S)-1-[2-メチル-1-(2-ピリミジニルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 225)

(1) 参考例 40 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジニル)プロピルアミン (374 mg, 2.25 mmol)、フッ化カリウム (50 重量% on セライト, 872 mg, 7.50 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、0 °C で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) を加え、同温度で 3 時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0~90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (347 mg, 1.96 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (347 mg, 1.96 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液にフマル酸 (227 mg, 1.96 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (359 mg, 0.858 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 57%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.35 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.56 (2H, s), 6.44 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.4$  Hz), 3.65-3.16 (8H, m), 2.24-1.87 (4H, m), 1.10 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 303 (M + H) $^+$

実施例 41 : (S) - 1 - [2 - メチル - 1 - (2 - チアゾリルアミノ) - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 226)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 41 で得られた 2 - アミノ - 2 - メチル - N - (2 - チアゾリル) プロピルアミン (410 mg, 2.40 mmol) より標記化合物 (157 mg, 0.371 mmol) を白色固体として得た。

収率: 15%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.98 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 6.56 (2H, s), 4.78 (1H, dd,  $J = 6.5, 1.9$  Hz), 3.79-3.33 (6H, m), 2.24-1.99 (4H, m), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 308 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 42 : (S) - 1 - [2 - メチル - 1 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 227)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 42 で得られた 2 - アミノ - 2 - メチル - N - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) プロピルアミン (632 mg, 3.67 mmol) より標記化合物 (730 mg, 1.72 mmol) を白色固体として得た。

収率: 47%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.60 (1H, s), 6.57 (2H, s), 4.76 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 3.76-3.42 (6H, m), 2.22-2.02 (4H, m), 1.24 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 309 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 43 : (S) - 1 - [1 - (5 - シアノ - 2 - チアゾリルアミノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 228)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 43 で得られた 2 - アミノ - N - (5 - シアノ - 2 - チアゾリル) - 2 - メチルプロピルアミン (581 mg, 2.96 mmol) より標記化

合物 (872 mg, 1.95 mmol) を白色固体として得た。

収率: 66%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.86 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 6.59 (2H, s), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.6$  Hz), 3.61-3.37 (6H, m), 2.20-2.01 (4H, m), 1.09 (6H, s).

APCIMS (m/z): 333 (M + H) $^+$ .

実施例 44: (S) - 1 - [2 - メチル - 1 - (4 - フェニル - 2 - チアゾリルアミノ) - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 229)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 44 で得られた 2 - アミノ - 2 - メチル - N - (4 - フェニル - 2 - チアゾリル) プロピルアミン (741 mg, 3.00 mmol) より標記化合物 (1.28 g, 0.257 mmol) を白色固体として得た。

収率: 86%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.82 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.56 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25 (1H, m), 7.01 (1H, s), 6.58 (2H, s), 4.66 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.62-3.27 (6H, m), 2.09-1.94 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS (m/z): 384 (M + H) $^+$ .

実施例 45: (S) - 1 - {1 - [5 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾリルアミノ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ} アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 230)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 45 で得られた 2 - アミノ - N - [5 - (N, N - ジメチルアミノスルホニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾリル] - 2 - メチルプロピルアミン (645 mg, 2.21 mmol) より標記化合物 (745 mg, 1.37 mmol) を白色固体として得た。

収率: 62%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.43 (1H, br s), 6.58 (2H, s), 4.76 (1H, dd,  $J = 5.7, 4.3$  Hz), 3.67-3.30 (6H, m), 2.67 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.07-1.98 (4H, m), 1.14

(6H, s).

APCIMS (m/z): 429 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 46 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - チアゾリルアミノ )  
- 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化  
合物 231)

実施例 37 と同様な方法で、参考例 46 で得られた 2 - アミノ - 2 - メチル - N -  
( 5 - メチル - 2 - チアゾリル ) プロピルアミン ( 500 mg, 2.70 mmol ) より標記化  
合物 ( 378 mg, 0.865 mmol ) を白色固体として得た。

収率: 32%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.56 (2H, s), 4.77 (1H, dd,  
J = 6.5, 4.6 Hz), 3.72-3.25 (6H, m), 2.19-2.01 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.14 (6H,  
s).

APCIMS (m/z): 322 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 47 : (S) - 1 - [ 4 - メチル - 1 - ( 2 - ピラジニル ) - 4 - ピペリジルア  
ミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 232)

4 - アミノ - 1 - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジル ) - 4 - エチルピペリジンの代わ  
りに参考例 47 で得られる 4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ( 2 - ピラジニル ) ピペリ  
ジンを用い、後述する実施例 54 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.13 (1H, br s), 9.05 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J =  
1.4 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.7, 1.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.83 (1H,  
dd, J = 7.0, 4.3 Hz), 4.30 (2H, d, J = 13.5 Hz), 4.10-3.90 (2H, m), 3.70-3.60  
(1H, m), 3.53 (2H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (2H,  
m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.44 (3H, s).

APCIMS (m/z): 329 (M + H)<sup>+</sup>

実施例48: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (2 - ピリミジニル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物233)

4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - フェニル - 2 - ピリジル) ピペリジンの代わりに参考例48で得られる4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (2 - ピリミジニル) ピペリジンを用い、後述する実施例52と同様にして標記化合物を得た。

収率: 29%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.28 (2H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.44 (1H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.95-3.75 (4H, m), 3.75-3.60 (1H, m), 3.60-3.40 (1H, m), 3.40 (2H, d,  $J = 1.1$  Hz), 2.40-2.05 (4H, m), 1.70-1.50 (5H, m), 1.15 (3H, s).  
APCIMS ( $m/z$ ): 329 ( $M + H$ ) $^+$

実施例49: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (4 - ピリミジニル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物234)

4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - フェニル - 2 - ピリジル) ピペリジンの代わりに参考例49で得られる4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (4 - ピリミジニル) ピペリジンを用い、後述する実施例52と同様にして標記化合物を得た。

収率: 8%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 6.49 (1H, dd,  $J = 6.5, 1.1$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.85-3.40 (6H, m), 3.37 (2H, d,  $J = 1.6$  Hz), 2.30-2.10 (4H, m), 1.60-1.40 (5H, m), 1.14 (3H, s).  
APCIMS ( $m/z$ ): 329 ( $M + H$ ) $^+$

実施例50: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩 (化合物235)

4 - アミノ - 1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - メチルピペリジンの代わりに、参考例50で得られる4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) ピペリジンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリ

ジンカルボニトリルとの縮合工程においてN, N-ジメチルホルムアミドを溶媒として用い、実施例19(3)及び(4)と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.09 (2H, br s), 8.41 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.83 (1H, dd,  $J = 6.6, 4.2$  Hz), 4.37 (2H, m), 4.15-3.90 (2H, m), 3.70-3.60 (1H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.15-2.95 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 2.05-1.95 (2H, m), 1.90-1.75 (4H, m), 1.45 (3H, s).

APCIMS (m/z): 395 ( $M + H$ ) $^+$

実施例51: (S)-1-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-メチル-4-ピペリジルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩(化合物236)

(1) 参考例51で得られる4-アミノ-1-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン(310 mg, 1.37 mmol)のアセトニトリル溶液(10 mL)に、フッ化カリウム(50重量% on セライト, 580 mg, 5.00 mmol)と氷冷下で米国特許6011155に記載の(S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル(217 mg, 1.00 mmol)を加えて、室温で1晩攪拌した。反応液を濾過して、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリー体(362 mg, 1.00 mmol)を得た。

(2) (1)で得られたフリー体(362 mg, 1.00 mmol)の1, 4-ジオキサン溶液(10 mL)に、4 mol/L塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(5 mL)を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物(330 mg, 0.759 mmol)を無色結晶として得た。

収率: 55%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.06 (2H, br s), 8.11 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.83 (1H, dd,  $J = 7.0, 4.6$  Hz), 4.21 (2H, m), 4.10-3.90 (2H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 3.65-3.50 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.24-2.10 (2H, m), 2.05-1.95 (2H, m), 1.90-1.75 (4H, m), 1.42 (3H, s).



APCIMS (m/z): 362 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 364 ( $^{37}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

実施例52: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (5 - フェニル - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物237)

参考例53で得られる4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - フェニル - 2 - ピリジル) ピペリジン (1.25 g, 4.68 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド溶液 (15 mL) に、米国特許6011155に記載の(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化し、標記化合物 (556 mg, 1.38 mmol) を得た。

収率: 29%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.43 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.41 (2H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.30-7.27 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.80-3.50 (6H, m), 3.50-3.30 (2H, m), 2.40-2.10 (4H, m), 1.80-1.50 (5H, m), 1.16 (3H, s).

APCIMS (m/z): 404 (M + H)<sup>+</sup>

実施例53: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物238)

4 - アミノ - 1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 4 - メチルピペリジンの代わりに、参考例52で得られる4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) ピペリジンを用い、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリルとの縮合工程においてN, N - ジメチルホルムアミドを溶媒として用い、実施例51と同様にして標記化合物を得た。

収率: 48%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.26 (1H, br s), 9.15 (1H, br s), 8.10-7.90 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 4.83 (1H, dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz), 4.38 (2H, d,  $J = 13.2$  Hz), 4.15-3.88 (2H, m), 3.80-3.70 (1H, m),

3.70-3.50 (2H, m), 3.20-3.05 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.95-1.80 (4H, m), 1.45 (3H, s).

APCIMS (m/z): 328 (M + H)<sup>+</sup>

実施例54: (S) - 1 - [1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - エチル - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物239)

(1) 参考例54で得られる 4 - アミノ - 1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - エチルピペリジン (485 mg, 2.11 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、水酸化セシウム・一水和物 (177 mg, 1.05 mmol) 及び米国特許6011155に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (152 mg, 0.700 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えてクロロホルムで3回抽出した。あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリー体 (256 mg, 0.700 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (256 mg, 0.700 mmol) の THF 溶液 (30 mL) に、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (2 mL) を氷冷下で加え、室温で10分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取して、標記化合物 (300 mg, 0.683 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 32%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.85 (2H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 7.0, 4.9 Hz), 4.27 (2H, d, J = 14.0 Hz), 4.05-3.85 (2H, m), 3.80-3.70 (1H, m), 3.70-3.50 (2H, m), 3.25-3.05 (2H, m), 2.18 (2H, dd, J = 9.5, 6.5 Hz), 2.10-2.00 (2H, m), 1.95-1.75 (6H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz).

APCIMS (m/z): 367 (M + H)<sup>+</sup>

実施例55: (S) - 1 - [1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - フェニル - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物

240)

4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-エチルピペリジンの代わりに参考例55で得られる4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-フェニルピペリジンを用い、実施例54と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.51 (2H, br s), 8.49 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.55-7.40 (3H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.68 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.1$  Hz), 4.44 (2H, d,  $J = 12.4$  Hz), 3.75-3.65 (2H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.27 (1H, m), 2.95-2.65 (4H, m), 2.30-2.15 (2H, m), 2.10-2.05 (2H, m), 2.00-1.80 (2H, m).

FABMS ( $m/z$ ): 416 ( $M + 2H$ )<sup>+</sup>

実施例 56 : (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - メトキシカルボニル - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 241)

(1) 参考例56に記載の方法で得られる2-アミノ-N-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン (335 mg, 1.50 mmol)、フッ化カリウム (spray dried) (174 mg, 3.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、0 °Cで米国特許6011155に記載の(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (217 mg, 1.00 mmol) を加え、同温度で4時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (301 mg, 0.837 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (301 mg, 0.837 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液にフマル酸 (97.0 mg, 0.837 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (332 mg, 0.698 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 70%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.52 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.32 (1H, br s), 6.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.58 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.2$  Hz, 4.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.68-3.33 (7H, m), 2.27-1.93 (4H, m), 1.09 (6H, s).

APCIMS (m/z): 360 (M + H) $^+$

実施例 57: (S) - 1 - [2 - メチル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジルアミノ) - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 242)

2 - アミノ - N - (5 - メトキシカルボニル - 2 - ピリジル) - 2 - メチルプロピルアミンの代わりに参考例57に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - (5 - メチル - 2 - ピリジル) プロピルアミン (269 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例56と同様にして標記化合物 (265 mg, 0.614 mmol) を得た。

収率: 61%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 6.55 (2H, s), 6.50 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.30 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.66-3.36 (5H, m), 3.27 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.18-1.98 (4H, m), 2.08 (3H, s), 1.10 (6H, s).

APCIMS (m/z): 316 (M + H) $^+$

実施例 58: (S) - 1 - [1 - (5 - イソプロピル - 2 - ピリジルアミノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 243)

2 - アミノ - N - (5 - メトキシカルボニル - 2 - ピリジル) - 2 - メチルプロピルアミンの代わりに参考例58に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - (5 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 2 - メチルプロピルアミン (74.0 mg, 0.357 mmol) を用い、実施例56と同様にして標記化合物 (66.0 mg, 0.142 mmol) を得た。

収率: 60%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz), 6.55 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.43 (1H, br s), 4.77 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.6$  Hz), 3.74-3.37 (5H, m), 3.30 (2H, d,  $J = 3.2$  Hz), 2.78-2.68 (1H, m), 2.20-1.94 (4H, m), 1.15 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.14 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 344 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 59: (S) - 2 - (2 - シアノ - 1 - ピロリジニル) - N - [2 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) エチル] アセタミド (化合物 301)

文献公知[ブレタン・ケミカル・ソサイエティー・ジャパン(Bull. Chem. Soc. Jpn.)、50 巻、1956-1960 頁 (1977 年)] の (S) - 2 - ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (0.10 g, 0.75 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.22 g, 1.66 mmol)、ヨウ化カリウム (0.25 g, 1.51 mmol) 及び参考例 18 で得られる 2 - クロロ - N - [2 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) エチル] アセタミド (0.23 g, 0.89 mmol) を加え、80°C で 4 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒留去後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (34.9 mg, 0.11 mmol) を得た。

収率: 15%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.00 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.36 (1H, br), 4.89 (1H, m), 3.79-3.68 (2H, m), 3.66-3.55 (3H, m), 3.49-3.37 (1H, m), 3.31-3.19 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.94-1.75 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 317 ( $M - H$ ) $^+$

実施例 60: (S) - 1 - [2 - (3 - シアノ - 2 - ピリジルアミノ) エトキシ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 302)

参考例 14 に記載の方法で得られる 2 - (3 - シアノ - 2 - ピリジルアミノ) エタノール (0.20 g, 1.23 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (60%

鉍物油分散体、98.2 mg, 2.46 mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に (S) -ブromoアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (265 mg, 1.23 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、同温度で3時間攪拌した。反応液に少量の水を加え、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (172 mg, 0.58 mmol) を得た。

収率: 47%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.26 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz), 5.94 and 5.87 (1H, br), 4.89 and 4.79 (1H, m), 4.29 and 4.19 (2H, s), 3.83-3.71 (4H, m), 3.63 and 3.48 (2H, m), 2.39-2.02 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 300 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 61: (S) -2-シアノ-N-[2-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)エチル]-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 303)

トリホスゲン (81 mg, 0.27 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、前出の (S) -2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (73 mg, 0.55 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液を加えた後、さらにトリエチルアミン (0.15 mL, 1.08 mmol) を加え、同温度で 2.5 時間攪拌した。反応液に市販の 2-(2-アミノエチルアミノ)-5-ニトロピリジン (100 mg, 0.55 mmol) 及びトリエチルアミン (0.15 mL, 1.08 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (148 mg, 0.49 mmol) を得た。

収率: 89%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{メタノール-}d_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.94 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.68 (1H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.46-3.35 (3H, m), 3.26 (1H, m), 2.28-2.14 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 305 ( $M + H$ ) $^+$

元素分析 計算値  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$  (304.308): C, 51.31; H, 5.30; N, 27.62. 実測値: C,

51.07; H, 5.33; N, 27.47.

実施例 62: (S)-2-シアノ-N-[2-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ)エチル]-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 304)

参考例 20 (1) で得られる 3-シアノ-2-(2-ブトキシカルボニルアミノエチル) アミノピリジン (112 mg, 0.43 mmol) を原料として用い、参考例 20 (2) 記載の処理を行い 2-(3-シアノ-2-ピリジル) アミノエチルアミン 2 塩酸塩に導いた。得られた 2-(3-シアノ-2-ピリジル) アミノエチルアミン 2 塩酸塩の塩化メチレン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下でトリエチルアミン (0.29 mL, 2.08 mmol) 及び N, N-カルボニルジイミダゾール (55.2 mg, 0.34 mmol) を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した後、前出の (S)-2-ピロリジンカルボニトリル塩酸塩 (37.6 mg, 0.28 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 及びトリエチルアミン (0.12 mL, 0.86 mmol) の混合溶液に氷冷下で滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (23.3 mg, 0.08 mmol) を得た。

収率: 29%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.24 (1H, dd,  $J = 4.9, 2.0$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 6.63 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz), 5.85 (1H, br), 5.51 (1H, br), 4.75 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.55-3.51 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.27-2.11 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 285 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 63: N-[2-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ)エチル]-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 305)

(S)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩の代わりにピロリジンを用い、実施例 62 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 11%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.25 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 7.6,$

2.0 Hz), 6.61 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.0$  Hz), 3.67 (2H, m), 3.54-3.29 (6H, m), 1.95-1.87 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 260 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 64: (S)-2-シアノ-N-[3-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ)プロピル]-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 306)

2-(3-シアノ-2-ピリジル)アミノエチルアミン 2塩酸塩の代わりに、参考例 21 に記載の方法で得られる 3-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ)プロピルアミン 2塩酸塩を用い、実施例 62 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 82%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.23 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz), 5.77 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 5.63 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.78 (1H, m), 3.64 (2H, dt,  $J = 6.1, 5.9$  Hz), 3.52 (1H, m), 3.40-3.24 (3H, m), 2.32-2.15 (4H, m), 1.80 (2H, tt,  $J = 6.1, 6.1$  Hz).

実施例 65: (S)-1-[2-(2-キノキサリンカルボキサミド)エチルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル 2塩酸塩 (化合物 401)

(1) 参考例 59 に記載の方法で得られる N-(2-アミノエチル)-2-キノキサリンカルボキサミド (860 mg, 3.98 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブromoアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (345 mg, 1.59 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え、同温度で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加えた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=8/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (322 mg, 0.910 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (322 mg, 0.91 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.68 mL, 2.73 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を 2-プロパノール/エタノールから結晶化



し、標記化合物 (145 mg, 0.340 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 21%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.51 (1H, s), 9.38-9.30 (1H, m), 8.24-8.20 (2H, m), 8.05-7.98 (2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J = 5.7, 5.7$  Hz), 4.17-4.07 (2H, m), 3.78-3.18 (6H, m), 2.26-1.96 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 353 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 66: (S) - 1 - [ 2 - ( 2 - フランカルボキサミド ) エチルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (化合物 402)

N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - キノキサリンカルボキサミドの代わりに参考例 60 で得られる N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - フランカルボキサミドを用い、実施例 65 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 3%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.16 (1H, br s), 8.68 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.64 (1H, dd,  $J = 3.2, 1.4$  Hz), 4.84 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.9$  Hz), 4.16-4.02 (2H, m), 3.65-3.41 (2H, m), 3.39-3.24 (2H, m), 3.21-3.04 (2H, m), 2.23-1.88 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 291 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 67: (S) - 1 - ( 2 - ベンズアミドエチルアミノ ) アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (化合物 403)

N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - キノキサリンカルボキサミドの代わりに参考例 61 で得られる N - ( 2 - アミノエチル ) ベンズアミドを用い、実施例 65 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 21%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.09 (1H, br s), 8.75-8.67 (1H, m), 7.89-7.86 (2H, m), 7.55-7.45 (3H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 5.5, 5.5$  Hz), 4.17-4.01 (2H, m), 3.65-3.06 (6H, m), 2.25-1.94 (4H, m).

APCIMS (m/z): 301 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 68: (S) - 1 - (1 - ベンゾイル - 4 - ピペリジルアミノ) アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (化合物 404)

(1) 参考例 63 に記載の方法で得られる 4 - アミノ - 1 - ベンゾイルピペリジン (1.20 g, 6.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、室温で水酸化セシウム・一水和物 (504 mg, 3.00 mmol) を加え、同温度で 5 分間攪拌した。その後、米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え、同温度で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加えた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=8/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (680 mg, 2.00 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (680 mg, 2.00 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (1.50 mL, 6.00 mmol) を加えた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を 2 - プロパノール/エタノールから結晶化し、標記化合物 (180 mg, 0.48 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 24%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.22 (1H, br s), 7.47-7.43 (3H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 4.84 (1H, dd, J = 6.8, 4.6 Hz), 4.01-3.99 (2H, m), 3.63-3.24 (7H, m), 2.24-1.95 (6H, m), 1.58-1.34 (2H, m).

APCIMS (m/z): 341 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 69: (S) - 1 - (1 - ニコチノイル - 4 - ピペリジルアミノ) アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩 (化合物 405)

4 - アミノ - 1 - ベンゾイルピペリジンの代わりに参考例 64 で得られる 4 - アミノ - 1 - ニコチノイルピペリジンを用い、実施例 68 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 69%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.34 (1H, br s), 8.78 (1H, dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.07 (1H, ddd,  $J = 7.8, 1.6, 1.6$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 7.8, 5.1$  Hz), 4.85 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.1$  Hz), 4.17-3.98 (2H, m), 3.65-3.36 (6H, m), 3.24-3.06 (1H, m), 2.27-1.94 (6H, m), 1.74-1.51 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 342 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 70: (S)-N-[2-(2-シアノ-1-ピロリジニルカルボニルメチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド メタンスルホン酸塩 (化合物 406)

(1) 参考例 62 に記載の方法で得られる N-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (1.20 g, 6.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) を加え、同温度で 24 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加えた、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=8/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (480 mg, 1.43 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (480 mg, 1.43 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (138 mL, 2.15 mmol) を加えた。メタノールを留去して得られた残渣を THF、水から結晶化し、標記化合物 (460 mg, 1.06 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 53%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.83-7.80 (2H, m), 7.69-7.60 (3H, m), 4.83 (1H, dd,  $J = 5.9, 5.9$  Hz), 4.01-3.85 (2H, m), 3.63-3.29 (5H, m), 3.09-2.89 (2H, m), 2.59-2.49 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-1.93 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 337 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 71: (S)-1-(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジルアミノ)アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル メタンスルホン酸塩 (化合物 407)

(1) 参考例 65 で得られる 4-アミノ-1-ベンゼンスルホニルピペリジン (1.44 g, 6.00 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、室温で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-プロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) を加え、同温度で 24 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加えた、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=8/1) で精製し、標記化合物のフリー体 (670 mg, 1.78 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (480 mg, 1.78 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (173 mL, 2.67 mmol) を加えた。メタノールを留去して得られた残渣を 2-プロパノール、エタノールから結晶化し、標記化合物 (444 mg, 0.930 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 47%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.01 (1H, br s), 7.77-7.63 (5H, m), 4.83 (1H, dd,  $J$  = 5.9, 4.9 Hz), 3.99-3.94 (2H, m), 3.75-3.61 (4H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 3.14-2.97 (1H, m), 2.34-2.02 (6H, m), 2.29 (3H, s), 1.70-1.56 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 377 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 72: (S)-1-{1-[5-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 501)

2-(2-ピラジニルアミノ)エチルアミンの代わりに参考例 66 に記載の方法で得られる 2-アミノ-N-[5-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 71%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.42 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 6.01 (1H, br s), 4.75 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 3.62-3.56

(1H, m), 4.72-4.44 (1H, m), 3.39 (2H, d, J = 4.0 Hz), 2.76 (2H, s), 2.70 (6H, s), 2.31-2.20 (4H, m), 1.96 (1H, br s), 1.17 (6H, s).

APCIMS (m/z): 409 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 73: (S) - 1 - [2 - メチル - 1 - (5 - ピペリジノスルホニル - 2 - ピリジルアミノ) - 2 - プロピルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 502)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 67 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - [5 - (ピペリジノスルホニル) - 2 - ピリジル]プロピルアミンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 79%

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.90 (1H, br s), 4.76-4.60 (1H, m), 3.62-3.56 (1H, m), 3.45-3.43 (1H, m), 3.38 (2H, d, J = 3.3 Hz), 3.31 (2H, br s), 3.00-2.96 (4H, m), 2.32-2.15 (4H, m), 1.82 (1H, br s), 1.69-1.61 (4H, m), 1.47-1.43 (2H, m), 1.17 (6H, s).

APCIMS (m/z): 449 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 74: (S) - 1 - {2 - メチル - 1 - [5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ] - 2 - プロピルアミノ} アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 503)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 68 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - [5 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルスルホニル) - 2 - ピリジル]プロピルアミンを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 50%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.67-7.13 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.61 (2H, s), 4.72 (1H, m),

4.12 (2H, s), 3.68-3.21 (6H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.21-1.96 (4H, m), 1.15 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 497 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 75-1~16 :

化合物 504、505、506、511、512、513、519、520、521、522、523、533~537 については以下の方法により得た。

(1) 反応容器に THF (3 mL) 中、国際特許 98/40332 (W098/40332) 記載の 2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリド (252 mg, 1.2 mmol)、トリエチルアミン (167  $\mu$ L, 1.2 mmol)、対応するアミン (1.8 mmol) を入れ、室温で 2 日間攪拌した。反応混合液に BioRad (登録商標) AG 1-X8 レジン (522 mg) を添加し、5 分間攪拌した。レジンをろ過後、レジンをクロロホルムで濯ぎ、溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルム (4.8 mL) を加え、ポリスチレンカルボニルクロリド (2~3 mmol/g, 276 mg) とポリ(4-ビニルピリジン) (264 mg) を添加し、一晩攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) で原料の消失を確認した後、レジンをろ過して、レジン [ポリ(4-ビニルピリジン)] をメタノール (2.4 mL) とクロロホルム (2.4 mL) で濯ぎ、溶媒を留去し、対応する 2-クロロ-5-置換アミノスルホニルピリジン誘導体を得た。

(2) 上記で得られたピリジン誘導体に 1, 4-ジオキサン (5.04 mL)、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (2.4 mL, 1.4 mmol)、炭酸カリウム (783 mg, 1.2 mmol) を添加し、100 °C で 2 日間攪拌した。TLC で原料の消失を確認した後、不溶物をろ過し、不溶物をメタノール (3.6 mL) とクロロホルム (3.6 mL) で濯ぎ、溶媒を留去した。クロロホルム (4.8 mL) を加え、ホルミルポリスチレン (1~2 mmol/g, 465 mg) を添加し、二晩攪拌し、レジンを濾過後、溶液を濃縮し、アミンを黄色固体またはオイルとして得た。

(3) 上記で得られたアミンを秤量し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.25 mol/L) に溶解し、氷冷下で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (0.5 当量) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を

濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=95/5）で精製し、化合物 504、505、506、511、513、519、533～537 を得、化合物 512、520、521、522、523 のフリー体を得た。

化合物 512、520、521、522、523

（４）（３）で得られた各化合物のフリー体の THF（2-3 mL）溶液に、フマル酸（1 当量）を加え、室温で 10 分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をエタノール-酢酸エチルから結晶化し、化合物 512、520、521、522、523 を得た。

| 化合物番号 | 化合物名  | 収率 (%) |
|-------|---|--------|
| 504   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N, N-ジエチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                       | 32     |
| 505   | (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - N - アリル - N - メチルスルホニル - 2 - ピリジルアミノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                    | 81     |
| 506   | (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 5 - ( 3 - ピロリン - 1 - イルスルホニル ) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                | 30     |
| 511   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N-イソプロピル - N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル              | 76     |
| 512   | (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル ) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル<br>フマル酸塩   | 51     |
| 513   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N-エチル - N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                 | 94     |
| 519   | (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 5 - (N-プロピルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                          | 19     |
| 520   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N-シクロプロピルメチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル<br>フマル酸塩           | 57     |
| 521   | (S) - 1 - { 1 - { 5 - [ N - ( 2 - メトキシエチル ) アミノスルホニル ] - 2 - ピリジルアミノ } - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル<br>フマル酸塩 | 40     |
| 522   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N-シクロペンチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル<br>フマル酸塩              | 61     |
| 523   | (S) - 1 - { 1 - [ 5 - (N-tert-ブチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル                      | 91     |



|     |  |    |
|-----|--|----|
|     | フマル酸塩  |    |
| 533 | (S)-1-[1-(5-N-シクロヘキシル-N-メチルスルホニル-2-ピリジルアミノ)-2-メチル-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル      | 27 |
| 534 | (S)-1-[2-メチル-1-(5-N-メチル-N-フェニルスルホニル-2-ピリジルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル         | 45 |
| 535 | (S)-1-[2-メチル-1-(5-N-メチル-N-フェネチルスルホニル-2-ピリジルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル        | 53 |
| 536 | (S)-1-{2-メチル-1-[5-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルスルホニル-2-ピリジルアミノ]-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル | 22 |
| 537 | (S)-1-{2-メチル-1-[5-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルスルホニル-2-ピリジルアミノ]-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル  | 78 |

## 化合物データ

| 化合物番号 | MS                                     | NMR   |
|-------|--|---|
| 504   | APCIMS (m/z): 437 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.08 (1H, br s), 4.71 (1H, m), 3.64-3.41 (6H, m), 3.21 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.31-2.04 (4H, m), 1.24 (6H, s), 1.15 (6H, t, J = 7.2 Hz).   |
| 505   | APCIMS (m/z): 435 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.91 (1H, br s), 5.91-5.67 (1H, m), 5.22 (1H, dd, J = 6.2, 1.3 Hz), 5.18 (1H, t, J = 1.3 Hz), 4.77-4.74 (1H, m), 3.62 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.61-3.28 (6H, m), 2.66 (3H, s), 2.32-2.18 (4H, m), 1.16 (6H, s). |
| 506   | APCIMS (m/z): 433 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.91 (1H, br s), 5.67 (2H, s), 4.73 (1H, m), 3.61-3.19 (6H, m), 2.32-2.14 (4H, m), 1.81-1.79 (4H, m), 1.16 (6H, s).  |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 511 | FABMS (m/z): 437 (M + H) <sup>+</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.84 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.61-3.28 (6H, m), 2.68 (3H, s), 2.32-2.15 (4H, m), 1.16 (6H, s), 1.04 (3H, s), 1.01 (3H, s).                                    |
| 512 | FABMS (m/z): 464 (M + H) <sup>+</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.04 (2H, s), 4.73 (1H, m), 3.62-3.44 (6H, m), 2.35 (4H, br s), 2.35 (4H, br s), 1.65-1.53 (m, 7H), 1.13 (6H, s).  |
| 513 | APCIMS (m/z): 423 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 3.64-3.29 (6H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.2), 2.71 (3H, s), 2.33-2.18 (4H, m), 1.16 (6H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz).                          |
| 519 | APCIMS (m/z): 423 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm) : 8.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.01 (1H, br s), 4.74 (1H, m), 3.64-3.33 (6H, m), 2.91 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.32-2.17 (4H, m), 1.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.22 (6H, s), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).          |
| 520 | APCIMS (m/z): 435 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.47 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (2H, s), 4.71 (1H, m), 3.47-3.38 (6H, m), 2.59 (2H, m, J = 6.3 Hz), 2.14-2.00 (4H, m), 1.18 (6H, s), 0.77 (1H, m), 0.33 (2H, m), 0.05 (2H, m).       |
| 521 | FABMS (m/z): 439 (M + H) <sup>+</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.44 (1H, m), 7.25 (1H, br s), 6.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.56 (2H, s), 4.77 (1H, m), 3.68-3.23 (8H, m), 2.95 (3H, s), 2.91 (2H, m), 2.25-2.06 (4H, m), 1.10 (6H, s).                               |
| 522 | FABMS (m/z) : 449 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (フリー体、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.29 (1H, m), 7.16 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.02 (1H, br s), 4.77 (1H, br s), 4.47 (1H, s), 3.78-3.44 (6H, m), 2.32-2.12 (4H, m), 1.85-1.33 (8H, m), 1.36 (3H, s), 1.32 (3H, s). |
| 523 | FABMS (m/z): 437 (M + H) <sup>+</sup>  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm): 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.44 (1H, br s), 6.65 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.55 (2H, s), 4.74 (1H,   |

|     |  |   |
|-----|--|---|
|     |  | m), 3.72-3.35 (6H, m), 2.25-1.97 (4H, m), 1.15 (6H, s), 1.11 (9H, s).   |
| 533 | APCIMS (m/z): 477 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.89 (1H, br s), 4.74 (1H, m), 3.73-3.26 (6H, m), 2.71 (3H, s), 2.33-2.10 (4H, m), 2.00 (1H, br s), 1.75-1.22 (10H, m), 1.16 (6H, s).                              |
| 534 | APCIMS (m/z): 471 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.35-7.15 (6H, m), 6.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.88 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 3.61-3.27 (6H, m), 2.67 (3H, s), 3.33-2.16 (4H, m), 1.16 (6H, s).  |
| 535 | APCIMS (m/z): 499 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.32-7.56 (5H, m), 6.43 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.96 (1H, br s), 4.73 (1H, m), 3.60-3.21 (8H, m), 2.85 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.30-2.07 (4H, m), 1.15 (6H, s).                                  |
| 536 | APCIMS (m/z): 501 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.22 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.11 (1H, br s), 4.73 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.74-3.27 (6H, m), 3.12 (3H, s), 2.30-2.17 (4H, m), 1.16 (6H, s).             |
| 537 | APCIMS (m/z): 453 (M + H) <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.87 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.64-3.28 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.82 (3H, s), 2.33-2.20 (4H, m), 1.16 (6H, s). |

実施例 76: (S)-1-[2-メチルー1-(5-モルホリノスルホニル-2-ピリジルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチルー2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 507)

2-アミノ-2-メチルーN-(2-ピリミジル)プロピルアミンの代わりに参考例 69-1 で得られる 2-アミノ-2-メチルーN-(5-モルホリノスルホニル-2-ピリジル)プロピルアミン (285mg, 0.908 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (296 mg) を得た。

収率: 72%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.39 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.21 (1H, br t,  $J = 5.3$  Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 3.76-3.72 (4H, m), 3.69-3.32 (6H, m), 3.00-2.97 (4H, m), 2.31-2.17 (4H, m), 1.17 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 451 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 77: (S)-1 - {2 - メチル - 1 - [5 - (N - メチル - O - メチルヒドロキシアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ] - 2 - プロピルアミノ}アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 508)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - (2 - ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 70 で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - [5 - (N - メチル - O - メチルヒドロキシアミノスルホニル) - 2 - ピリジル] プロピルアミン (160mg, 0.556 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (180 mg) を得た。

収率: 77%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.44 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.36 (1H, br s), 4.75-4.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.59-3.32 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.30-2.19 (4H, m), 1.17 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 425 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 78: (S)-1 - {1 - [5 - (N - シクロプロピル - N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ}アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 509)

2 - アミノ - 2 - メチル - N - (2 - ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 71 で得られる 2 - アミノ - N - [5 - (N - シクロプロピル - N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジル] - 2 - メチルプロピルアミン (270 mg, 0.906 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (290 mg) を得た。

収率: 74%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$

Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.22 (1H, br s), 4.75-4.72 (1H, m), 3.59-3.34 (6H, m), 2.74 (3H, s), 2.27-2.18 (4H, m), 1.87-1.82 (1H, m), 1.17 (6H, s), 0.88-0.82 (2H, m), 0.73-0.66 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 79 : (S)-1- {2-メチル-1- [5- (1, 3-チアゾリジン-3-イルスルホニル) -2-ピリジルアミノ]-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 510)

2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 69-2 で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-[5- (1, 3-チアゾリジン-3-イルスルホニル) -2-ピリジル] プロピルアミン (165 mg, 0.522 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (88 mg) を得た。

収率: 37%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.49 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.14 (1H, br s), 4.75-4.73 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.48-3.32 (6H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.32-2.01 (4H, m), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 453 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 80 : (S)-1- {1- {5- [N-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノスルホニル] -2-ピリジルアミノ} -2-メチル-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 514)

2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 72 で得られる 2-アミノ-N- {5- [N-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノスルホニル] -2-ピリジル} -2-メチルプロピルアミン (300 mg, 0.993 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (180 mg) を得た。

収率: 42%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.43 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0$

Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.15 (1H, br t,  $J = 5.1$  Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 3.74 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 3.64-3.33 (6H, m), 3.14 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 2.80 (3H, s), 2.36-2.10 (4H, m), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 439 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 81: (S)-1- {1- [5- (N-シアノメチル-N-メチルアミノスルホニル)-2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 515)

2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 73 で得られる 2-アミノ-N-[5-(N-シアノメチル-N-メチルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン (300 mg, 0.993 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (180 mg) を得た。

収率: 55%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.25 (1H, br t,  $J = 5.0$  Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 4.17 (2H, s), 3.62-3.56 (1H, m), 3.48-3.35 (5H, m), 2.88 (3H, s), 2.33-2.12 (4H, m), 1.18 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 434 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 82: (S)-1- {1- [5- (N-ベンジルアミノスルホニル)-2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 516)

2-(2-ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 74 に記載の方法で得られる 2-アミノ-N-[5-(N-ベンジルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミンを用い、塩の調製においてはメタンスルホン酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 77%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.38 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.90 (1H, br s), 7.65 (1H,

dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.46 (1H, br s), 7.26 (5H, m), 6.65 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.56 (2H, s), 4.74 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.72-3.52 (6H, m), 2.16-2.00 (4H, m), 1.17 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 471 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 83 : (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 5 - (N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 517)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 75 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - [ 5 - (N - メチルアミノスルホニル) - 2 - ピリジル ] プロピルアミンを用い、塩の調製においてはメタンスルホン酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 93%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.24 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.29 (1H, br s), 7.12 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.62 (2H, s), 4.70 (1H, m), 3.64-3.26 (6H, m), 2.36 (3H, d,  $J = 2.4$  Hz), 2.20-1.99 (4 H, m), 1.07 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 395 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 84 : (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 5 - (N - フェニルアミノスルホニル) - 2 - ピリジルアミノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 518)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 76 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - [ 5 - (N - フェニルアミノスルホニル) - 2 - ピリジル ] プロピルアミンを用い、塩の調製においてはメタンスルホン酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 70%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.22 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$

Hz), 7.40 (1H, br s), 7.25-6.97 (6H, m), 6.59 (2H, s), 4.70 (1H, m), 3.62-3.25 (6H, m), 2.20-1.96 (4H, m), 1.76 (1H, m), 1.06 (6H, s).

APCIMS (m/z): 457 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 85 : (S) - 1 - { 1 - { 5 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノスルホニル] - 2 - ピリジルアミノ } - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物 524)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 77 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - { 5 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノスルホニル] - 2 - ピリジル } - 2 - メチルプロピルアミンを用い、実施例 1 (1) と同様にして標記化合物を得た。

収率: 92%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.87 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 4.48 (1H, br s), 3.64-3.30 (6H, m), 2.32-2.15 (4H, m), 1.50-1.25 (4H, m), 1.16 (6H, s).

FABMS (m/z): 425 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 86 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - (5 - スルファモイル - 2 - ピリジルアミノ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 525)

2 - (2 - ピラジニルアミノ) エチルアミンの代わりに参考例 78 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - 2 - メチル - N - (5 - スルファモイル - 2 - ピリジル) プロピルアミンを用い、塩の調製においてメタンスルホン酸の代わりにフマル酸を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 24%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.40 (1H, br s), 6.86 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.64 (2H, s), 4.74 (1H, m), 3.77-3.37 (6H, m), 2.26-1.98 (4H, m), 1.15 (3H, s), 1.14 (3H, s).



FABMS ( $m/z$ ): 381 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 87: (S)-1- {1- [5- (N-エチルアミノスルホニル) -2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (化合物 526)

2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジル) プロピルアミンの代わりに参考例 79 で得られる 2-アミノ-N-[5- (N-エチルアミノスルホニル) -2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン (310 mg, 1.14 mmol) を用い、実施例 37 と同様にして標記化合物 (272 mg) を得た。

収率: 64%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.01 (1H, br s), 4.86 (1H, br t, J = 5.9 Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 3.59-3.56 (1H, m), 3.48-3.40 (5H, m), 3.03-2.93 (2H, m), 2.31-2.18 (4H, m), 1.17 (6H, s), 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 88:

化合物 527~532 は以下のように合成した。

参考例 66 (1) と同様の方法を用いて、合成したクロロピリジン誘導体 (1.20 mmol) に 1, 4-ジオキサン (500  $\mu$ L)、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (308 mg, 1.44 mmol)、炭酸カリウム (166 mg, 1.44 mmol) を加え、100°C で終夜攪拌した。反応混合物を濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム (9.6 mL)、ポリスチレンカルボニルクロリド (2~3 mmol/g, 276 mg)、ポリ (4-ビニルピリジン) (264 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。レジンを経過後、溶媒を留去し、アミンを得た。

得られたアミンを秤量し、N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブロモアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (0.4 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸

エチルと飽和食塩水を加え、分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム～クロロホルム/メタノール=95/5）にて精製し、下表に記載した化合物を得た。

| 化合物番号 | 化合物名  | 収率 (%) |
|-------|---|--------|
| 527   | (S)-1- {1- [5- (N, N-ジメチルアミノスルホニル) - 2-ピリジル] - 4-メチル-4-ピペリジルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル          | 31     |
| 528   | (S)-1-[4-メチル-1-(5-ピペリジノスルホニル-2-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル                           | 97     |
| 529   | (S)-1- {4-メチル-1- [5- (3-ピロリン-1-イルスルホニル) - 2-ピリジル] - 4-ピペリジルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル           | 81     |
| 530   | (S)-1- {4-メチル-1- [5- (N-メチル-N-フェネチルアミノスルホニル) - 2-ピリジル] - 4-ピペリジルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル      | 63     |
| 531   | (S)-1- {1- [5- (N-ベンジル-N-メチルアミノスルホニル) - 2-ピリジル] - 4-メチル-4-ピペリジルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル       | 82     |
| 532   | (S)-1- {1- {5- [N, N-ビス(2-メトキシエチル)アミノスルホニル] - 2-ピリジル} - 4-メチル-4-ピペリジルアミノ} アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル | 40     |

#### 化合物データ

| 化合物番号 | MS<br>APCIMS (m/z): (M+H) <sup>+</sup> | NMR   |
|-------|--|---|
| 527   | 435                                    | <sup>1</sup> H NMR (フリー体、CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.01 (1H, s), 7.77-7.70 (2H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.76 (1H, m), 3.75-3.36 (6H, m), 2.96 (3H, s), 2.88 (3H, m), 2.35 (4H, m), 2.35-2.16 (4H, m), 1.75-1.64 (4H, m), 1.20 (3H, s). |
| 528   | 475                                    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.42 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.75-4.73 (1H, m), 3.76-3.54 (4H, m),  |

|     |     |  |
|-----|-----|--|
|     |     | 3.49-3.32 (4H, m), 2.94 (4H, t, J = 5.3 Hz), 2.31-2.01 (6H, m), 1.68-1.51 (6H, m), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.14 (3H, s).  |
| 529 | 459 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.67 (2H, s), 4.78-4.76 (1H, m), 4.10 (4H, s), 3.74-3.49 (5H, m), 3.47-3.40 (3H, m), 2.32-2.12 (4H, m), 1.81-1.63 (4H, m), 1.17 (3H, s).  |
| 530 | 525 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 7.31-7.18 (5H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.77-4.75 (1H, m), 3.72-3.62 (5H, m), 3.58-3.39 (3H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (3H, s), 2.30-2.04 (4H, m), 1.69-1.53 (4H, m), 1.15 (3H, s). |
| 531 | 511 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.36-7.26 (5H, m), 6.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.78-4.75 (1H, m), 4.12 (2H, s), 3.76-3.57 (5H, m), 3.51-3.41 (3H, m), 2.58 (3H, s), 2.32-2.20 (4H, m), 1.66-1.61 (4H, m), 1.17 (3H, s).                                       |
| 532 | 523 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.78-4.76 (1H, m), 3.74-3.67 (4H, m), 3.54 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.47 (6H, s), 3.44-3.31 (4H, m), 3.35 (4H, t, J = 5.9 Hz), 2.27-2.18 (4H, m), 1.68-1.60 (4H, m), 1.17 (3H, s).                    |

実施例 89 : 1 - [(5 -シアノピリジン - 2 -イルアミノ) メチル] - 1 - [(S) - 2 -シアノピロリジニルアセチルアミノ] シクロプロパン フマル酸塩 (化合物 601)

(1) 参考例 80 で得られた 1 - [(5 -シアノピリジン - 2 -イルアミノ) メチル] シクロプロピルアミン (264 mg, 1.40 mmol)、水酸化セシウム水和物 (261 mg, 1.55 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、氷冷下で (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (304 mg, 1.40 mmol) の THF (4 mL) 溶液を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1)で精製し、標記化合物のフリー体 (133 mg, 0.410 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体の一部 (127 mg, 0.392 mmol) にフマル酸 (45.0 mg, 0.390 mmol) を加えメタノールに溶解した。メタノールを留去して標記化合物 (137 mg, 0.311 mmol) を白色固体として得た。

収率: 22%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 6.61 (2H, s), 6.55 (1H, m), 4.69 (1H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.60-3.36 (6H, m), 2.17-1.99 (4H, m), 0.59-0.52 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 325 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 90: 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]-1-[(S)-2-シアノピロリジニルアセチルアミノ]シクロペンタン フマル酸塩(化合物 602)

実施例 94 と同様な方法で、参考例 81 で得られた 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル] シクロペンチルアミン (432 mg, 2.00 mmol) より標記化合物 (362 mg, 0.774 mmol) を白色固体として得た。

収率: 39%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.34 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 7.50 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (2H, s), 4.73 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.6$  Hz), 3.64-3.37 (6H, m), 2.19-2.00 (4H, m), 1.66-1.57 (8H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 353 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 91:

2-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]-2-[(S)-2-シアノピロリジニルアセチルアミノ] アダマンタン フマル酸塩 (化合物 603)

実施例 94 と同様な方法で、参考例 82 で得られた 2-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル] アダマンタン-2-イルアミン (425 mg, 1.51 mmol) より

標記化合物 (555 mg, 1.04 mmol) を白色固体として得た。

収率: 69%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.17 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.63 (2H, s), 4.70 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.68-3.36 (6H, m), 2.17-1.46 (18H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 417 ( $M - H$ ) $^-$

実施例 92: 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]-1-[(S)-2-シアノピロリジニルアセチルアミノ]シクロオクタン フマル酸塩(化合物 604)

実施例 94 と同様な方法で、参考例 83 で得られた 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル] シクロオクチルアミン (516 mg, 2.00 mmol) より標記化合物 (617 mg, 1.21 mmol) を白色固体として得た。

収率: 60%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.32 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz), 7.30 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.61 (2H, s), 4.70 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.60-3.26 (6H, m), 2.23-2.00 (4H, m), 1.53-1.50 (14H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 395 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 93: 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]-1-[(S)-2-シアノピロリジニルアセチルアミノ] シクロブタン フマル酸塩 (化合物 605)

実施例 94 と同様な方法で、参考例 84 で得られた 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル] シクロブチルアミン (460 mg, 2.28 mmol) より標記化合物 (494 mg, 1.09 mmol) を白色固体として得た。

収率: 47%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz), 7.47 (1H, m), 6.67 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.60 (2H, s), 4.76 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.65-3.17 (6H, m), 2.25-1.71 (10H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 339 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 94 : 1-[ (5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]-1-[(S)-2-シアノピロリジニルアセチルアミノ]シクロヘキサン フマル酸塩(化合物 606)  
(1) 参考例 85 で得られた 1-[(5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル]シクロヘキシルアミン (568 mg, 2.47 mmol)、フッ化カリウム (50 重量% on セライト, 1.43 g, 12.3 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、氷冷下で米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブromoアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (536 mg, 2.47 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を加え、同温度で一晩攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1)で精製し、標記化合物のフリー体 (638 mg, 1.74 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (638 mg, 1.74 mmol) にフマル酸 (202 mg, 1.74 mmol) を加えメタノールに溶解した。メタノールを留去して標記化合物 (709 mg, 1.47 mmol) を白色固体として得た。

収率: 60%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.32 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz), 7.39 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.60 (2H, s), 4.71 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.63-3.39 (6H, m), 2.19-2.00 (4H, m), 1.50-1.39 (10H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 367 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 95 : (S)-1-[2-メチル-1-(4-ニトロアニリノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 701)

参考例 86 に記載の方法で得られる 2-メチル-1-(4-ニトロアニリノ)-2-プロピルアミン (942 mg, 4.50 mmol) の THF と N, N-ジメチルホルムアミドの混合 (THF : N, N-ジメチルホルムアミド = 5:1) 溶液 (6 mL) に、米国特許 6011155 に記載の (S)-1-ブromoアセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) を室温に加え、同温度で 2 時間攪拌した。

反応液にクロロホルムを加えた後、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール＝100/0～90/10）で精製し、標記化合物のフリー体（450 mg, 1.31 mmol）を得た。

（2）（1）で得られたフリー体（450 mg, 1.31 mmol）のメタノール（3 mL）溶液にフマル酸（151 mg, 1.31 mmol）を加えた。減圧下でメタノールを留去して、標記化合物（466 mg, 1.00 mmol）を黄色結晶として得た。

収率：67%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.96 (2H, d,  $J = 11.2$  Hz), 7.05 (1H, br s), 6.68 (2H, d,  $J = 11.2$  Hz), 6.59 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.0$  Hz, 4.2 Hz), 3.65-3.05 (7H, m), 2.24-1.87 (4H, m), 1.10 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 346 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 96 : (S) - 1 - (1 - アニリノ - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ) アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 702)

2 - メチル - 1 - (4 - ニトロアニリノ) - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 87 に記載の方法で得られる 1 - アニリノ - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (739 mg, 4.50 mmol) を用い、実施例 95 と同様にして標記化合物 (292 mg, 0.701 mmol) を得た。

収率：47%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.04 (2H, dd,  $J = 8.6, 6.2$  Hz), 6.63-6.47 (4H, m), 6.57 (2H, s), 4.73 (1H, dd,  $J = 6.6, 4.4$  Hz), 3.64-3.16 (7H, m), 2.24-1.96 (4H, m), 1.11 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 301 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 97 : (S) - 1 - [1 - (4 - シアノアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 703)

2 - メチル - 1 - (4 - ニトロアニリノ) - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 88 に記載の方法で得られる 1 - (4 - シアノアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロ

ピルアミン (440 mg, 2.32 mmol) を用い、実施例 95 と同様にして標記化合物 (236 mg, 0.567 mmol) を得た。

収率: 69%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (2H, s), 6.49 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.9$  Hz), 3.58-3.30 (5H, m), 3.07 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.16-1.99 (4H, m), 1.10 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 326 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 98: (S) - 1 - [ 1 - (p-アニシジノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ ]  
アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 704)

(1) 参考例 89 に記載の方法で得られる 1 - (p-アニシジノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (437 mg, 2.25 mmol)、塩基性アルミナ (326 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、0 °C で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (326 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (33.0 mg, 0.0999 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (33 mg, 0.0999 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液にフマル酸 (11.6 mg, 0.0999 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (30.0 mg, 0.0720 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.71 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.57 (2H, s), 6.50 (1H, br s), 4.76 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.81-3.35 (5H, m), 3.63 (3H, s), 3.01 (2H, s), 2.18-1.93 (4H, m), 1.16 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 331 ( $M + H$ ) $^+$



実施例 99 : (S) - 1 - { 2 - メチル - 1 - [ 4 - (N, N-ジメチルアミノスルホニル) アニリノ ] - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 705)

1 - (p-アニシジノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 90 に記載の方法で得られる 1 - [ 4 - (N, N-ジメチルアミノスルホニル) アニリノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (611 mg, 2.25 mmol) を用い、実施例 98 と同様にして標記化合物 (220 mg, 0.420 mmol) を得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.40 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.59 (2H, s), 6.43 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.67-3.37 (5H, m), 3.17 (6H, s), 3.08 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.17-1.93 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 408 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 100 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 4 - メチルチオアニリノ ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 706)

1 - (p-アニシジノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 91 に記載の方法で得られる 2 - メチル - 1 - ( 4 - メチルチオアニリノ ) - 2 - プロピルアミン (473 mg, 2.25 mmol) を用い、実施例 98 と同様にして標記化合物 (232 mg, 0.502 mmol) を得た。

収率: 34%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.10 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.64 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.57 (2H, s), 5.60 (1H, br s), 4.61 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.6$  Hz), 3.66-3.42 (5H, m), 3.00 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.22-1.88 (4H, m), 1.16 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 347 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 101 : (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - (p-トルイジル) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 707)

1 - (p-アニシジノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 92 に記載の方法で得られる 2 - メチル - 1 - (p-トルイジノ) - 2 - プロピルアミン (401 mg, 2.25 mmol) を用い、実施例 98 と同様にして標記化合物 (305 mg, 0.708 mmol) を得た。

収率: 47%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.88 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.57 (2H, s), 6.55 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.05 (1H, br s), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.62-3.88 (5H, m), 3.17 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.17-1.94 (4H, m), 1.16 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 315 ( $M + H$ ) $^+$

実施例 102: (S) - 1 - [1 - (4 - メタンスルホニルアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 708)

参考例 93 に記載の方法で得られる 1 - (4 - メタンスルホニルアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (161 mg, 0.664 mmol)、フッ化カリウム (50 重量% on セライト, 320 mg, 2.75 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、0 °C で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (120 mg, 0.553 mmol) を加え、同温度で 11 時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を液体クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (195 mg, 0.515 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (195 mg, 0.515 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液にフマル酸 (59.8 mg, 0.515 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (140 mg, 0.283 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 52%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.56 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.80 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.66 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 6.57 (2H, s), 4.77 (1H, dd,  $J = 6.2, 4.6$  Hz), 3.73-3.30

(5H, m), 3.23 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.04 (3H, s), 2.26-1.85 (4H, m), 1.23 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 379 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 103: (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - ( 4 - ピロリジニルスルホニルアニリノ ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 709)

1 - ( 4 - メタンスルホニルアニリノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 94 に記載の方法で得られる 2 - メチル - 1 - ( 4 - ピロリジニルスルホニルアニリノ ) - 2 - プロピルアミン (416 mg, 1.40 mmol) を用い、実施例 102 と同様にして標記化合物 (365 mg, 0.664 mmol) を得た。

収率: 71%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.46 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.60 (2H, s), 6.38 (1H, br s), 4.76 (1H, dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz), 3.70-3.17 (7H, m), 3.10-2.98 (4H, m), 2.29-1.90 (4H, m), 1.65-1.60 (4H, m), 1.12 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 434 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

実施例 104: (S) - 1 - { 1 - [ 4 - ( N, N - ジエチルアミノスルホニル ) アニリノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ } アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 710)

1 - ( 4 - メタンスルホニルアニリノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 95 に記載の方法で得られる 1 - [ 4 - ( N, N - ジエチルアミノスルホニル ) アニリノ ] - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (674 mg, 2.25 mmol) を用い、実施例 102 と同様にして標記化合物 (378 mg, 0.685 mmol) を得た。

収率: 46%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.43 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.59 (2H, s), 6.35 (1H, br s), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.3$  Hz), 3.73-3.35 (5H, m), 3.07-3.02 (6H, m), 2.24-1.91 (4H, m), 1.10 (6H, s), 1.01 (6H, t,  $J = 7.2$

Hz).

FABMS (m/z): 436 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 105: (S) - 1 - [1 - (4 - フルオロアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 711)

参考例 96 に記載の方法で得られる 1 - (4 - フルオロアニリノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミン (273 mg, 1.50 mmol)、フッ化カリウム (spray dried) (174 mg, 3.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、0 °C で米国特許 6011155 に記載の (S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (217 mg, 1.00 mmol) を加え、同温度で 2 時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製し、標記化合物のフリー体 (319 mg, 1.00 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (319 mg, 1.00 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液にフマル酸 (116 mg, 1.00 mmol) を加えた。減圧下でメタノールを留去し、標記化合物 (404 mg, 0.931 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 93%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.92-6.86 (2H, m), 6.65-6.60 (2H, m), 6.55 (2H, s), 5.17 (1H, br s), 4.74 (1H, dd, J = 7.3, 6.5 Hz), 3.67-3.38 (5H, m), 3.01 (2H, br s), 2.24-1.90 (4H, m), 1.14 (6H, s).

APCIMS (m/z): 319 (M + H)<sup>+</sup>

実施例 106: (S) - 1 - [1 - (4 - クロロ - 1 - フタラジニルアミノ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 244)

2 - アミノ - N - (5 - メトキシカルボニル - 2 - ピリジル) - 2 - メチルプロピルアミンの代わりに参考例 97 に記載の方法で得られる 2 - アミノ - N - (4 - ク

ロロ-1-フタラジニル)-2-メチルプロピルアミン (376 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例56と同様にして標記化合物 (275 mg, 0.547 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.48-8.39 (1H, m), 8.09-7.95 (3H, m), 6.96 (1H, br s), 6.54 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.9, 3.9$  Hz), 3.85-3.43 (7H, m), 2.27-1.92 (4H, m), 1.23 (3H, s), 1.22 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 387 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ ) $^+$

実施例 107: (S)-1-[2-メチル-1-(1-フタラジニルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩(化合物 245)

2-アミノ-N-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミンの代わりに参考例 98 に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(1-フタラジニル)プロピルアミン (324 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例 56 と同様にして標記化合物 (48.2 mg, 0.103 mmol) を得た。

収率: 10%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.88 (1H, s), 8.34-8.31 (1H, m), 7.94-7.84 (3H, m), 6.54 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 3.76-3.43 (7H, m), 2.19-1.92 (4H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 353 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

実施例108: (S)-1-[2-メチル-1-(3-ピリダジニルアミノ)-2-プロピルアミノ]アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物246)

(1) 実施例37 (1) と同様の方法により参考例99に記載の方法で得られる 2-アミノ-2-メチル-N-(3-ピリダジニル)プロピルアミン (948 mg, 5.71 mmol) から標記化合物のフリー体 (719 mg, 2.38 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体(719 mg, 2.38 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液にフマル酸(442 mg, 3.81 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。減圧下でメタノールを留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化し、標記化合物 (650 mg, 1.56 mmol) を黄色結晶として得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.87 (1H, dd,  $J = 4.3, 1.1$  Hz), 7.40 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.9, 4.3$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.1$  Hz), 6.54 (2H, s), 4.70 (1H, dd,  $J = 7.0, 4.1$  Hz), 3.64–3.38 (7H, m), 2.12–1.98 (4H, m), 1.09 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 303 ( $M + H$ ) $^+$

実施例109: (S) – 1 – [2 – メチル – 1 – (4 – ピリミジニルアミノ) – 2 – プロピルアミノ]アセチル – 2 – ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物247)

(1) 参考例100に記載の方法で得られる2 – アミノ – 2 – メチル – N – (4 – ピリミジニル) プロピルアミン (2.03 g, 12.3 mmol) と米国特許6011155に記載の (S) – 1 – ブロモアセチル – 2 – ピロリジンカルボニトリル (434 mg, 2.00 mmol) から実施例20と同様の方法により標記化合物のフリー体 (522 mg, 1.73 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (522 mg, 1.73 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液にフマル酸 (442 mg, 3.81 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。減圧下でメタノールを留去して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (459 mg, 1.10 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 9%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.39 (1H, m), 6.58 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J = 5.9, 1.6$  Hz), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.6$  Hz), 3.62 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.69–3.51 (3H, m), 3.59–3.16 (2H, m), 2.22–1.97 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 303 ( $M + H$ ) $^+$

実施例110: (S) – 1 – [1 – (5 – メタンスルホニル – 2 – ピリジルアミノ) – 2 – メチル – 2 – プロピルアミノ]アセチル – 2 – ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物248)

(1) 参考例101に記載の方法で得られる2 – アミノ – N – (5 – メタンスルホニル – 2 – ピリジル) – 2 – メチルプロピルアミン (1.46 g, 6.00 mmol) から実施例20

と同様の方法により標記化合物のフリー体 (609 mg, 1.60 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (609 mg, 1.60 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液にフマル酸 (186 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。減圧下でメタノールを留去して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (697 mg, 1.41 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 24%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 7.54 (1H, m), 6.69 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.57 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.5$  Hz), 3.65-3.55 (1H, m), 3.43 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.48-3.25 (4H, m), 3.11 (3H, s), 2.20-2.10 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.11 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 380 ( $M + H$ ) $^+$

実施例111: (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - メタンスルホニル - 2 - ピリジル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物249)

(1) 参考例102で得られる 4 - アミノ - 1 - ( 5 - メタンスルホニル - 2 - ピリジル ) - 4 - メチルピペリジン (1.28 g, 4.77 mmol) から実施例52と同様の方法により、標記化合物のフリー体 (608 mg, 1.50 mmol) を得た。

(2) (1) で得られたフリー体 (608 mg, 1.50 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (10 mL) に、4 mol/L 塩化水素 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (8.0 mL) を氷冷下で加え、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 (572 mg, 1.20 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 23%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.06 (2H, br s), 8.50 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.83 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 4.50-4.35 (2H, m), 4.15-3.90 (2H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 3.60-3.49 (2H, m), 3.20-3.00 (2H, m), 3.15 (3H, s), 2.25-2.10 (2H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.46 (3H, s).

APCIMS (m/z): 406 (M + H)<sup>+</sup>

実施例112: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物 250)

4 - アミノ - 1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 4 - メチルピペリジンの代わりに、参考例103で得られる 4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) ピペリジンを用い、実施例51と同様にして標記化合物を得た。

収率: 54%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.32 (1H, br s), 9.15 (1H, br s), 7.93-7.89 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 7.3, 4.2 Hz), 4.40-4.25 (2H, m), 4.10-3.40 (5H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 2.30-2.10 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.10-1.80 (6H, m), 1.45 (3H, s).

APCIMS (m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>

実施例113: (S) - 1 - [4 - メチル - 1 - (3 - ピリダジニル) - 4 - ピペリジルアミノ]アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル 2 塩酸塩 (化合物251)

4 - アミノ - 1 - (5 - メタンスルホニル - 2 - ピリジル) - 4 - メチルピペリジンの代わりに参考例104で得られる 4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (3 - ピリダジニル) ピペリジンを用い、実施例111と同様にして標記化合物を得た。

収率: 10%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.21 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9.5, 4.1 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 7.0, 4.3 Hz), 4.35-4.29 (2H, m), 4.15-3.90 (1H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.60-3.59 (2H, m), 3.29-3.21 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 2.10-1.80 (6H, m), 1.46 (3H, s).

APCIMS (m/z): 329 (M + H)<sup>+</sup>



実施例114: (S) - 1 - [ 1 - ( 5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル ) - 4 - メチル - 4 - ピペリジルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル (化合物252)

4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - ( 5 - フェニル - 2 - ピリジル ) ピペリジンの代わりに参考例105で得られる 4 - アミノ - 1 - ( 5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル ) - 4 - メチルピペリジンを用い、実施例52と同様にして標記化合物を得た。

収率: 6%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.26 (2H, s), 4.78 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.95-3.40 (6H, m), 3.38 (2H, d,  $J = 1.1$  Hz), 2.40-2.10 (2H, m), 1.65-1.51 (7H, m), 1.14 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 409 ( $^{81}\text{BrM} + \text{H}$ ) $^+$ , 407 ( $^{79}\text{BrM} + \text{H}$ ) $^+$

実施例 115: (S) - 1 - [ 2 - メチル - 1 - (N - メチルアニリノ) - 2 - プロピルアミノ ] アセチル - 2 - ピロリジンカルボニトリル フマル酸塩 (化合物 712)

1 - ( 4 - フルオロアニリノ ) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミンの代わりに参考例 106 に記載の方法で得られる 2 - メチル - 1 - (N - メチルアニリノ) - 2 - プロピルアミン (267 mg, 1.50 mmol) を用い、実施例 105 と同様にして標記化合物 (360 mg, 0.836 mmol) を得た。

収率: 84%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.13 (2H, dd,  $J = 7.8, 7.3$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.56 (2H, s), 4.75 (1H, dd,  $J = 6.8, 4.3$  Hz), 3.66-3.32 (7H, m), 2.94 (3H, s), 2.22-1.93 (4H, m), 1.12 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 315 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

参考例 1: 2 - ( 2 - キノリルアミノ ) エチルアミン

市販の 2 - クロロキノリン (1.03 g, 6.30 mmol) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (10 mL) に、炭酸カリウム (1.31 g, 9.48 mmol) 及びエチレンジアミン (1.26 mL, 18.8 mmol) を加え、7 時間加熱還流し、さらにエチレンジアミン (2.52 mL, 37.7 mmol) を加え、8 時間加熱還流した。

反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.79 g, 9.57 mmol) を褐色結晶として得た。

収率：定量的

APCIMS (m/z): 188 (M + H)<sup>+</sup>

以下の参考例 2 から参考例 12 においては、2-クロロキノリンの代わりに、対応するハライドを用い、参考例 1 と同様にして標記化合物を得た。

参考例 2： 2-（2-ピラジニルアミノ）エチルアミン

収率：81%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.95-7.84 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, br s), 3.28 (2H, dt, J = 5.9, 5.9 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.9 Hz).

参考例 3： 2-（6-クロロ-3-ピリダジニルアミノ）エチルアミン

参考例 4： 2-（2-キノキサリニルアミノ）エチルアミン

収率：89%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.30 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.65-7.48 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.8, 3.2 Hz), 3.39 (2H, dt, J = 6.1, 6.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 6.1 Hz).

参考例 5： 2-（4-クロロ-1-フタラジニルアミノ）エチルアミン

参考例 6： 2-（6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニルアミノ）エチルアミン

収率：65%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.31 (1H, s), 7.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.59 (1H, s), 7.01 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.51 (2H, dt, J = 6.2, 6.2 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.2 Hz).

参考例 7 : 2 - [ 2 - ( 4 - ピリジル ) - 4 - キナゾリニルアミノ ] エチルアミン

参考例 8 : 2 - ( 4 - メチル - 2 - キノリルアミノ ) エチルアミン

収率 : 89%

APCIMS (m/z) : 202 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 9 : 2 - ( 4 - キノリルアミノ ) エチルアミン

収率 : 定量的

APCIMS (m/z) : 188 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 10 : 2 - ( 1 - イソキノリルアミノ ) エチルアミン

収率 : 68%

APCIMS (m/z) : 188 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 11 : 2 - ( 2 - ベンゾチアゾリルアミノ ) エチルアミン

収率 : 59%

APCIMS (m/z) : 194 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 12 : 2 - [ 5 - ( N , N - ジメチルアミノスルホニル ) - 2 - ピリジルアミノ ] エチルアミン

参考例 1 に記載と同様の方法により 1 , 4 - ジオキサンの代わりにピリジンを用い、2 - クロロ - 5 - ( N , N - ジメチルアミノスルホニル ) ピリジンとエチレンジアミン (22 当量) を用い、標記化合物を得た。

収率 : 69%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.51 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.29 (3H, m), 2.70 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.56 (6H, s), 1.45 (2H, br s).

APCIMS (m/z): 245 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 13: 2-アミノ-N-(5-シアノ-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

6-クロロニコチノニトリル (3.50 g, 25.3 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) に、炭酸カリウム (5.24 g, 37.9 mmol) 及び 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.97 mL, 37.9 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮して結晶を析出させた後、生じた粗結晶をトルエンで洗浄し、標記化合物 (4.03 g, 21.2 mmol) を白色結晶として得た。

収率: 84%

APCIMS (m/z): 191 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 14: 2-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ) エタノール

市販の 2-クロロ-3-シアノピリジン (1.07 g, 7.73 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (1.60 g, 11.6 mmol) 及びモノエタノールアミン (0.93 mL, 15.4 mmol) を加え、7 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.20 g, 7.36 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 95%

APCIMS (m/z): 164 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 15: 4-[(3-シアノ-2-ピリジル) アミノメチル]ベンジルアミン

モノエタノールアミンの代わりに p-キシレンジアミンを用い、参考例 14 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 81%

APCIMS (m/z): 239 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 16: 1-(3-シアノ-2-ピリジル) ピペラジン 2 塩酸塩

(1) モノエタノールアミンの代わりにN-tert-ブトキシカルボニルピペラジンを用い、参考例 14 と同様にして 4-tert-ブトキシカルボニル-1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペラジンを得た。

収率: 88%

FABMS (m/z): 289 (M + H)<sup>+</sup>

(2) (1) で得られた化合物 (800 mg, 2.78 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (6.94 mL, 27.8 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペラジン 2 塩酸塩 (822 mg, 3.15 mmol) を得た。

収率: 定量的

APCIMS (m/z): 189 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 17: 2-[ (3-シアノ-2-ピリジル) -N-メチルアミノ]エチル-N-メチルアミン

モノエタノールアミンの代わりにN, N'-ジメチルエチレンジアミンを用い、参考例 14 と同様にして標記化合物を得た。

収率: 定量的

APCIMS (m/z): 191 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 18: 2-クロロ-N-[2-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)エチル]アセタミド

市販の2-(2-アミノエチルアミノ)-5-ニトロピリジン (1.05g, 5.76 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 及びトリエチルアミン (1.61 mL, 11.6 mmol) の混合溶液に、氷冷下でクロロアセチルクロリド (0.51 mL, 6.40 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノールを少量加え、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た。

収率: 57%

APCIMS (m/z): 257 (<sup>35</sup>ClM - H)<sup>-</sup>, 259 (<sup>37</sup>ClM - H)<sup>-</sup>

参考例 19: (R) - 3 - [N-tert-ブトキシカルボニル-1-(3-シアノ-2-ピリジル)-4-ピペリジルアミノ] アセチル-4-チアゾリジンカルボニトリル

(1) 市販の2-クロロ-3-シアノピリジン (2.00 g, 14.4 mmol) と1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカン (3.10 g, 21.6 mmol) をピリジン (20 mL) 中で混合し、100°Cで3.5時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水とクロロホルムを加え、分液した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1~1/4) にて精製し、8-(3-シアノ-2-ピリジル)-1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカン (1.30 g, 5.31 mmol) を得た。得られたピペリジン誘導体 (1.30 g, 5.31 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、濃塩酸 (10 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-(3-シアノ-2-ピリジル)-4-オキソピペリジン (1.16 g, 5.77 mmol) を得た。

収率: 40%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.38 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 7.7, 2.0$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz), 4.02 (4H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.63 (4H, t,  $J = 5.9$  Hz).

(2) (1) で得られた化合物 (984 mg, 4.89 mmol) と酢酸アンモニウム (3.77g, 48.9mmol) をメタノール (18 mL) 中で混合し、ナトリウムシアノボロヒドリド (307 mg, 4.89 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水とクロロホルムで分液した。得られた水層を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でpHを10に調整し、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/溶媒 A=100/0~60/40 ; 溶媒 A はクロロホルム : 濃アンモニア水=10:1, v/v を混合後分液し、得られた有機層に使

用したアンモニア水と同量のメタノールを加え、調製したもの)にて精製し、4-アミノ-1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペリジン (504 mg, 2.50 mmol) を得た。

収率: 51%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.32 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 6.72 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.0$  Hz), 4.42-4.24 (2H, m), 3.21-3.06 (2H, m), 3.04-2.93 (1H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.66-1.43 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 203 ( $M + H$ ) $^+$

(3) (2) で得られた化合物 (300 mg, 1.48 mmol) をテトヒドロフラン (6 mL) に溶解し、氷冷下、ブromo酢酸ベンジル (78  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol) を加え、そのまま5時間攪拌した。トリエチルアミン (68  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol) を加えた後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルと水を加え、分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=60/40~0/100) にて精製し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルメチル)アミノ-1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペリジン (150 mg, 0.43 mmol) を得た。

収率: 29%

(4) (3) で得られた化合物 (150 mg, 0.43 mmol) をテトヒドロフラン (3 mL) に溶解し、室温で二炭酸ジtert-ブチル (103 mg, 0.47 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。さらに4-ジメチルアミノピリジン (5.0 mg, 0.04 mmol) を加え、4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30) にて精製し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルメチル-N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(3-シアノ-2-ピリジル)ピペリジン (139 mg, 0.31 mmol) を得た。

収率: 72%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.32 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 7.35 (5H, s), 6.75 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz), 5.15 (2H, s), 4.44-4.38 (3H, m), 3.83 (2H, s), 3.09-3.00 (2H, m), 1.92-1.55 (4H, m), 1.36 (9H, s).

APCIMS (m/z): 451 (M + H)<sup>+</sup>

(5) (4) で得られた化合物 (127 mg, 0.28 mmol) をエタノール (1 mL) とテトヒドロフラン (2 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (12 mg, 50%含水) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液にセライトを加えて攪拌後、混合物をセライトを濾過助剤として濾過した。溶媒を減圧留去し、油状物 (100 mg) を得た。得られた油状物 (100 mg) をテトヒドロフラン (3 mL) に溶解し、(R)-4-カルバモイルチアゾリジン (44 mg, 0.34 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (91 mg, 0.47 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (56 mg, 0.42 mmol) と塩化メチレン (2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1~95/5) で精製し、(R)-3-{N-tert-ブトキシカルボニル-[1-(3-シアノ-2-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ}アセチル-4-カルバモイルチアゾリジン (89 mg, 0.19 mmol) を得た。

収率: 68%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.33 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.6, 5.0 Hz), 5.8-4.9 (1H, m), 4.8-4.3 (5H, m), 4.2-3.2 (4H, m), 3.08-2.99 (2H, m), 2.1-1.6 (4H, m), 1.48 and 1.45 (9H, s).

APCIMS (m/z): 473 (M - H)<sup>-</sup>

(6) トリフルオロ酢酸無水物 (41 μL, 0.29 mmol) を氷冷し、(5) で得られた化合物 (68 mg, 0.14 mmol) とピリジン (23 μL, 0.29 mmol) の塩化メチレン溶液 (1 mL) を加え、同温度で4時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸無水物 (41 μL) とピリジン (23 μL) を加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=90/10~60/40) で精製し、(R)-3-{N-tert-ブトキシカルボニル-[1-(3-シアノ-2-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ}アセ



チルー 4-チアゾリジンカルボニトリル (21 mg, 0.05 mmol) を得た。

収率: 32%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz), 5.33 (1H, br s), 4.8-4.3 (5H, m), 4.2-3.6 (2H, m), 3.28 (2H, br s), 3.08-2.99 (2H, m), 1.90-1.60 (4H, m), 1.46 (9H, s).  
APCIMS ( $m/z$ ): 357 ( $M - \text{CO}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}$ )<sup>+</sup>

参考例 20: 2-(3-シアノ-2-ピリジル) アミノエチルアミン 2塩酸塩

(1) 市販の 2-クロロ-3-シアノピリジン (1.12 g, 8.09 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) に、炭酸カリウム (1.12 g, 8.09 mmol) 及び N-(2-アミノエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.53 mL, 9.70 mmol) を加え、6 時間加熱還流し、さらに N-(2-アミノエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.38 mL, 2.41 mmol) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-シアノ-2-(2-ブトキシカルボニルアミノエチル) アミノピリジン (1.51 g, 5.76 mmol) を無色結晶として得た。

収率: 71%

APCIMS ( $m/z$ ): 263 ( $M + \text{H}$ )<sup>+</sup>

(2) (1) で得られた化合物 (0.92 g, 3.51 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (17.6 mL, 70.4 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、標記化合物 (0.83 g, 3.52 mmol) を得た。

収率: 定量的

APCIMS ( $m/z$ ): 163 ( $M + \text{H}$ )<sup>+</sup>

参考例 21: 3-(3-シアノ-2-ピリジルアミノ) プロピルアミン 2塩酸塩

(1) N-(2-アミノエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに N-(3-アミノプロピル) カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用い、参考例 20 (1) と同様にして 3-シアノ-2-(3-ブトキシカルボニルアミノプロピル)

アミノピリジンを得た。

収率：96%

APCIMS (m/z): 277 (M + H)<sup>+</sup>

(2) 3-シアノ-2-(2-ブトキシカルボニルアミノエチル)アミノピリジンの代わりに3-シアノ-2-(3-ブトキシカルボニルアミノプロピル)アミノピリジンをいい、参考例20(2)と同様にして標記化合物を得た。

参考例22：4-アミノ-1-(2-ピラジニル)ピペリジン

市販の2-クロロピラジン (824  $\mu$ L, 9.23 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (8 mL) に、炭酸カリウム (1.39 g, 10.1 mmol) 及び既知化合物4-tert-ブチルカルボニルアミノピペリジン (1.68 g, 8.39 mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応液クロロホルムを加え、水洗した後に溶媒を減圧留去した。得られた残渣を1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) に溶解し、室温で4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加えて同温度で15時間攪拌した。析出した結晶をろ過後、得られた結晶をメタノールに溶解した。BioRad AG (登録商標) 1 X-8イオン交換レジンで中和、溶媒を減圧留去して、標記化合物 (1.40 g, 7.85 mmol) を得た。

収率：93%

APCIMS (m/z): 179 (M + H)<sup>+</sup>

2-クロロピラジンの代わりに、対応するハロヘテロアリアルを用い、参考例22と同様にして参考例23から参考例26の化合物を得た。

参考例23：4-アミノ-1-(2-キノリル)ピペリジン

収率：52%

APCIMS (m/z): 228 (M + H)<sup>+</sup>

参考例24：4-アミノ-1-(2-キノキサリニル)ピペリジン

収率：72%

APCIMS (m/z): 229 (M + H)<sup>+</sup>

参考例25: 4-アミノ-1-(1-イソキノリル)ピペリジン

収率: 50%

APCIMS (m/z): 228 (M + H)<sup>+</sup>

参考例26: 4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)ピペリジン

収率: 54%

APCIMS (m/z): 203 (M + H)<sup>+</sup>

参考例27: 2-アミノ-2-メチル-N-(2-キノキサリニル)プロピルアミン

2-クロロキノキサリン (3.27 g, 20.0 mmol) に、炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) 及び 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.14 mL, 30.0 mmol) を加え、120°Cで63時間加熱還流した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/クロロホルム=3/1) にて精製し、標記化合物 (2.77 g, 12.8 mmol) を得た。

収率: 64%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.41 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51-7.48 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.30-7.24 (1H, m), 3.31 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.90 (2H, br s), 1.07 (6H, s).

APCIMS (m/z): 217 (M + H)<sup>+</sup>

以下の参考例 28、29、30、33、34、35 については 2-クロロキノキサリンの代わりに、対応するハライドを用い、参考例 27 と同様にして標記化合物を得た。

参考例 31、32、36、37 については 6-クロロニコチノニトリルの代わりに、対応するハライドを用い、参考例 13 と同様にして標記化合物を得た。

参考例28：2-アミノ-2-メチル-N-(2-キノリル)プロピルアミン

収率：20%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.44-7.41 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.86 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.79 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 1.50 (2H, br s), 1.06 (6H, s).

APCIMS (m/z): 216 (M + H) $^+$

参考例29：2-アミノ-N-(1-イソキノリル)-2-メチルプロピルアミン

収率：56%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.28 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.68-7.44 (3H, m), 7.03 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.45 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 3.14 (2H, br s), 1.06 (6H, s).

APCIMS (m/z): 216 (M + H) $^+$

参考例30：2-アミノ-2-メチル-N-(4-キノリル)プロピルアミン

収率：35%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.23 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.6$  Hz), 7.40 (1H, ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.3$  Hz), 6.75 (1H, t,  $J = 3.9$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.20 (2H, br s), 3.13 (2H, d,  $J = 3.9$  Hz), 1.10 (6H, s).

APCIMS (m/z): 216 (M + H) $^+$

参考例31：2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピラジニル)プロピルアミン

収率：10%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.79 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 1.50 (2H, br s), 1.06 (6H, s).

APCIMS (m/z): 167 (M + H) $^+$

参考例32：2-アミノ-2-メチル-N-(5-ニトロ-2-ピリジル)プロピルアミン

収率：定量的

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.86 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 9.5$  Hz, 2.4 Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 3.34 (2H, s), 3.24 (3H, br s), 1.01 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 211 ( $M + H$ ) $^+$

参考例33：2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリジル)プロピルアミン

収率：49%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (2H, dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz), 7.30 (1H, ddd,  $J = 8.2, 6.3, 1.5$  Hz), 6.51 (2H, dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz), 6.40 (1H, ddd,  $J = 6.3, 5.1, 1.1$  Hz), 6.28 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.12 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.00 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 166 ( $M + H$ ) $^+$

参考例34：2-アミノ-2-メチル-N-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)プロピルアミン

収率：44%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.24 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 6.1$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.23 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.45 (2H, br s), 1.02 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 234 ( $M + H$ ) $^+$

参考例35：2-アミノ-N-(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

収率：52%

APCIMS ( $m/z$ ): 234 ( $^{35}\text{Cl}^{35}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 236 ( $^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 238 ( $^{37}\text{Cl}^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$

参考例 36 : 2-アミノ-N-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

収率: 54%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 6.88 (1H, m), 6.53 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 3.32 (2H, br s), 3.20 (2H, d,  $J = 6.0$ ), 1.01 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 209 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 37 : 2-アミノ-N-(3-シアノ-2-ピラジニル)-2-メチルプロピルアミン

収率: 83%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.31 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 3.37 (5H, m), 1.06 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 192 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 38 : 2-アミノ-N-[5-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン

(1) 6-クロロ-N,N-ジメチルニコチンアミド

市販の 6-クロロニコチン酸 (1.58 g, 10.0 mmol) の THF (40 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.09 mL, 15.0 mmol)、50% ジメチルアミン (1.26 mL, 14.0 mmol)、1-エチル-3-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (2.26 g, 11.0 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、6-クロロ-N,N-ジメチルニコチンアミド (1.33 g, 7.20 mmol) を得た。

収率: 72%

(2) 2-クロロキノキサリンの代わりに(1)で得られた6-クロロ-N, N-ジメチルニコチンアミド (1.33 g, 7.20 mmol) を用い、参考例27と同様にして、標記化合物 (934 mg, 3.95 mmol) を得た。

収率: 55%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.20 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.41 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.25 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.08 (6H, s), 1.84 (2H, br s), 1.17 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 237 ( $M + H$ ) $^+$

参考例39: 2-アミノ-N-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

2, 5-ジクロロピリジン (1.48 g, 10.0 mmol) にジイソプロピルエチルアミン (1.92 mL, 11.0 mmol)、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.14 mL, 30.0 mmol) を加え、170°Cで5.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮して過剰の1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパンを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製し、標記化合物 (163 mg, 0.819 mmol) を得た。

収率: 8%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.01 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.19 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.65 (2H, br s), 1.17 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 200 ( $^{35}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 202 ( $^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$

参考例40: 2-アミノ-2-メチル-N-(2-ピリミジニル)プロピルアミン

2, 5-ジクロロピリジンの代わりに2-ピリミジン (2.00 g, 10.2 mmol) を用い、参考例39と同様にして標記化合物 (1.09 g, 3.34 mmol) を得た。

収率: 33%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.61 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz),

5.33 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.85 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.50 (2H, br s), 1.06 (6H, s).

参考例 41: 2-アミノ-2-メチル-N-(2-チアゾリル)プロピルアミン

(1) 2-メチル-2-ニトロ-N-(2-チアゾリル)プロピルアミンの合成

2-アミノチアゾール (5.00 g, 50.0 mmol)、2-ニトロプロパン (4.45 g, 50.0 mmol)、トリトン B (0.500 mL) をメタノール (15 mL) に溶解した後、加熱還流下で 37%ホルマリン (3.75 mL, 50.0 mmol) を滴下した。そのまま加熱還流下、一晚攪拌した。冷却後、反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製し、標記化合物 (7.31 g, 36.2 mmol) を得た。

収率: 72%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.09 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 5.67 (1H, br s), 3.91 (2H, s), 1.65 (6H, s).

(2) (1) で得られた 2-メチル-2-ニトロ-N-(2-チアゾリル)プロピルアミン (2.00 g, 10.0 mmol) を濃塩酸 (20 mL)、メタノール (20 mL) に溶解し、室温で亜鉛 (4.00 g, 61.5 mmol) を少しずつ加えた。同温度で一晩攪拌した後、反応液がアルカリ性になるまで 28%アンモニア水を加え、クロロホルムで 4 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、標記化合物 (1.69 g, 9.83 mmol) を白色固体として得た。

収率: 98%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41 (1H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 3.10 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.01 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 172 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 42: 2-アミノ-2-メチル-N-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)プロピルアミン

2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール (25.0 g, 248 mmol)、2-ニトロプロ



パン (23.0 mL, 258 mmol)、トリトン B (2.00 mL) をメタノール (20 mL) に溶解した後、加熱還流下で 37%ホルマリン (20.0 mL, 267 mmol) を滴下した。そのまま加熱還流下、一晚攪拌した。冷却後、反応液に水を加え生じた固体をろ取した。得られた固体を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL)、メタノール (100 mL) に溶解し、60°Cで攪拌しつつオーガニック・シンセシズ (Org. Synth.)、第 5 巻、855 頁に記載の調製法に従って得られる亜鉛-銅合金 (40.0 g) を少しずつ加えた。同温で 4 時間攪拌した後、セライトを濾過助剤として反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に 28%アンモニア水を加え、クロロホルムで 4 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し標記化合物 (16.8 g, 97.7 mmol) を白色固体として得た。

収率: 39%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (1H, s), 3.26 (2H, s), 1.20 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 173 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 43: 2-アミノ-N-(5-シアノ-2-チアゾリル)-2-メチルプロピルアミン

(1) 2-ブロモチアゾール-5-カルボニトリルの合成

特開平 9-169748 に記載の方法で得られる 2-アミノチアゾール-5-カルボニトリル (875 mg, 7.00 mmol) を 47%臭化水素酸 (14 mL)、水 (14 mL) に溶解し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (580 mg, 8.40 mmol) を水 (7 mL) に溶解したものを滴下した。同温度で 5 分間、さらに 50°Cで 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標記化合物 (1.05 g, 5.56 mmol) をオレンジ色固体として得た。

収率: 79%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (1H, s).

(2) (1) で得られた 2-ブロモチアゾール-5-カルボニトリル (955 mg, 5.05 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.80 mL, 10.1 mmol) を 1, 4-ジオキサン

(20 mL) に溶解し、氷冷下で 1, 2-アミノ-2-メチルプロパン (1.10 mL, 10.1 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、標記化合物 (895 mg, 4.57 mmol) を得た。

収率: 90%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.64 (1H, s), 3.15 (2H, s), 1.21 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 197 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 44: 2-アミノ-2-メチル-N-(4-フェニル-2-チアゾリル) プロピルアミン

(1) 参考例 38 (1) と同様な方法で 2-アミノ-4-フェニルチアゾール (13.8 g, 50.0 mmol) より 2-メチル-2-ニトロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-2-プロピルアミン (6.21 g, 22.4 mmol) を得た。

収率: 45%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.88-7.81 (3H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.07 (1H, s), 3.91 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.61 (s, 6H).

(2) 参考例 38 (2) と同様な方法で 2-メチル-2-ニトロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-2-プロピルアミン (2.00 g, 7.22 mmol) より標記化合物 (827 mg, 3.35 mmol) を得た。

収率: 46%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.01 (1H, s), 3.18 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.02 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 248 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 45: 2-アミノ-N-[5-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-4-メチル-2-チアゾリル]-2-メチルプロピルアミン

(1) 2-ブロモ-5-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-4-メチルチアゾールの合成:

2-アセトアミド-4-メチルチアゾール-5-スルホニルクロリド (2.56 g, 10.1 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、氷冷下で 2 mol/L ジメチルアミン-THF 溶液 (20 mL, 40 mmol) を滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に濃塩酸 (30 mL)、メタノール (10 mL) を加え 30 分間、加熱還流下で攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に 47% 臭化水素酸 (20 mL)、2-プロパノール (20 mL) を加え、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (723 mg, 10.5 mmol) を水 (10 mL) に溶解したものを滴下した。同温度で 5 分間、さらに 60°C で 6 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記化合物 (793 mg, 2.78 mmol) を得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (6H, s), 2.67 (3H, s).

(2) 参考例 43 (2) と同様な方法で 2-ブロモ-5-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)-4-メチルチアゾール (719 mg, 2.52 mmol) より標記化合物 (706 mg, 2.42 mmol) を得た。

収率: 96%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.12 (2H, s), 2.79 (6H, s), 2.47 (3H, s), 1.21 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 293 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 46: 2-アミノ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル) プロピルアミン

(1) 参考例 38 (1) と同様な方法で 2-アミノ-5-メチルチアゾール (5.70 g, 50.0 mmol) より 2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2-ニトロプロピルアミン (7.54 g, 35.1 mmol) を得た。

収率: 70%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.71 (1H, q,  $J = 1.1$  Hz), 3.86 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.62 (6H, s).

(2) 参考例 38 (2) と同様な方法で 2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2-ニトロプロピルアミン (2.00 g, 9.30 mmol) より標記化合物 (1.74 g, 9.41 mmol) を得た。

収率: 100%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.70 (1H, q,  $J = 1.4$  Hz), 3.16 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 186 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 47: 4-アミノ-4-メチル-1-(2-ピラジニル) ピペリジン

(1) ヨーロッパ特許 647639 に記載の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (856 mg, 4.00 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (16 mL) に、炭酸カリウム (2.21 g, 16.0 mmol) と 2-クロロピラジン (0.764 mL, 8.00 mmol) を加え、4 日間加熱還流した。反応液を室温まで空冷後、水を加えてクロロホルムで 3 回抽出して、あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(2-ピラジニル) ピペリジン (1.04 g, 3.55 mmol) を得た。

収率: 89 %

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.15 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J = 2.7, 1.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 4.43 (1H, br s), 3.87 (2H, ddd,  $J = 13.5, 4.7, 4.7$  Hz), 3.33 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.5, 3.0$  Hz), 2.11 (2H, d,  $J = 13.8$  Hz), 1.66 (2H, ddd,  $J = 13.8, 9.6, 4.2$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.40 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 293 ( $M + H$ ) $^+$

(2) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(2-ピラジニル)

ピペリジン(1.04 g, 3.55 mmol)のジクロロメタン溶液 (50 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を添加した。反応液を同温度で2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して4-アミノ-4-メチル-1-(2-ピラジニル)ピペリジン (623 mg, 3.24 mmol) を得た。

収率: 91%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.15 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J = 2.7, 1.6$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 3.66-3.63 (4H, m), 3.09 (2H, br s), 1.71-1.51 (4H, m), 1.22 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 193 ( $M + H$ ) $^+$

参考例48: 4-アミノ-4-メチル-1-(2-ピリミジニル)ピペリジン

(1) ヨーロッパ特許647639に記載の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.28 g, 6.0 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (25 mL) に、炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) と2-クロロピリミジン (2.06 g, 18.0 mmol) を加え、2日間加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で粗精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(2-ピリミジニル)ピペリジンと未反応の2-クロロピリミジンとの混合物 (1.97 g) を得た。

APCIMS ( $m/z$ ): 293 ( $M + H$ ) $^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.29 (2H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.45 (1H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.98 (1H, br s), 4.18 (2H, ddd,  $J = 13.5, 4.6, 4.6$  Hz), 3.44 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.3, 3.2$  Hz), 2.04 (2H, d,  $J = 14.0$  Hz), 1.60 (2H, ddd,  $J = 14.0, 10.0, 4.1$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.40 (3H, s).

(2) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(2-ピリミジニル)ピペリジンと2-クロロピリミジンの混合物 (1.97 g) のジクロロメタン溶液

(10 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応液を同温度で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8 イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。混合物を濾過後、濾液を濃縮して 4-アミノ-4-メチル-1-(2-ピリミジニル) ピペリジン (1.09 g, 5.68 mmol) を得た。

収率: 95%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.29 (2H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.44 (1H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.96-3.87 (2H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.52-1.43 (2H, m), 1.36 (2H, br s), 1.20 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 193 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 49: 4-アミノ-4-メチル-1-(4-ピリミジニル) ピペリジン

(1) ヨーロッパ特許 647639 に記載の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.28 g, 6.0 mmol) のテトヒドロフラン溶液 (25 mL) に、氷冷下でトリエチルアミン (2.78 mL, 20.0 mmol) と 4, 6-ジクロロピリミジン (1.79 g, 12.0 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(6-クロロ-4-ピリミジニル)-4-メチルピペリジン (1.96 g, 6.00 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.47 (1H, br s), 3.92 (2H, m), 3.36 (2H, ddd,  $J = 13.8, 10.5, 3.2$  Hz), 2.12 (2H, d,  $J = 14.0$  Hz), 1.59 (2H, ddd,  $J = 14.0, 10.5, 3.5$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.39 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 327 ( $^{35}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 329 ( $^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$

(2) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(6-クロロ-4-ピリミジニル)-4-メチルピペリジン (1.96 g, 6 mmol) のエタノール溶液 (50 mL) に、10% パラジウム-炭素 (1.00 g, 50% 含水) とギ酸アンモニウム (2.78 g, 60.0 mmol) を加えて、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮して 4-アミノ-4-メチル-1-(4-ピリミジニル) ピペリジン (1.75 g, 6.00

mmol) を得た。

収率: 100%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.58 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J = 6.5, 1.1$  Hz), 4.48 (1H, br s), 3.97 (2H, m), 3.38 (2H, ddd,  $J = 13.8, 10.3, 3.5$  Hz), 2.13 (2H, d,  $J = 14.0$  Hz), 1.60 (2H, ddd,  $J = 14.0, 10.3, 4.3$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.39 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 293 ( $M + H$ ) $^+$

(3) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(4-ピリミジニル) ピペリジン (1.75 g, 6.00 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応液を同温度で3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して4-アミノ-4-メチル-1-(4-ピリミジニル) ピペリジン (1.15 g, 6.00 mmol) を得た。

収率: 100%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 6.51 (1H, dd,  $J = 6.2, 1.4$  Hz), 3.83-3.70 (2H, m), 3.68-3.55 (2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.20 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 193 ( $M + H$ ) $^+$

参考例50: 4-アミノ-4-メチル-1-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジニル) ピペリジン

(1) ヨーロッパ特許647639に記載の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.28 g, 6.0 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (25 mL) に、炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) と2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン (1.79 g, 18.0 mmol) を加え、1晩加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メ

チルー 1 - (5 - トリフルオロメチルー 2 - ピリジル) ピペリジン (1.64 g, 4.57 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.41 (1H, br s), 3.92 (2H, ddd,  $J = 13.5, 4.5, 4.5$  Hz), 3.36 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.5, 3.0$  Hz), 2.08 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.63 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.0, 3.5$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.39 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 360 ( $M + H$ ) $^+$

(2) 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルー 1 - (5 - トリフルオロメチルー 2 - ピリジル) ピペリジン (1.64 g, 4.57 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応液を同温度で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8 イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して 4 - アミノ - 4 - メチルー 1 - (5 - トリフルオロメチルー 2 - ピリジル) ピペリジン (1.15 g, 4.44 mmol) を得た。

収率: 74%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.80-3.58 (4H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.55-1.45 (2H, m), 1.34 (2H, br s), 1.20 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 260 ( $M + H$ ) $^+$

以下の参考例 51、52 においては、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジンの代わりに、対応するハライドを用い、参考例 50 と同様にして標記化合物を得た。

参考例 51: 4 - アミノ - 1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 4 - メチルピペリジン

収率: 23%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.65-3.45 (4H, m), 1.80-1.50 (4H, m), 1.19 (3H,



s).

APCIMS (m/z): 226 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 228 ( $^{37}\text{ClM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

参考例52: 4-アミノ-4-メチル-1-(2-ピリジル)ピペリジン

収率: 53%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.17 (1H, ddd,  $J = 4.9, 1.9, 0.8$  Hz), 7.45 (1H, ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.9$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.56 (1H, ddd,  $J = 7.3, 4.9, 0.8$  Hz), 3.64-3.51 (4H, m), 1.70-1.50 (4H, m), 1.49 (2H, br s), 1.19 (3H, s).

APCIMS (m/z): 192 (M + H)<sup>+</sup>

参考例53: 4-アミノ-4-メチル-1-(5-フェニル-2-ピリジル)ピペリジン

(1) ヨーロッパ特許647639に記載の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.71 g, 8.00 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (30 mL) に、炭酸カリウム (11.1 g, 80.0 mmol) と2, 5-ジブロモピリジン (9.48 g, 40.0 mmol) を加え、5日間加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (2.79 g, 7.59 mmol) を得た。

収率: 94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.17 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.40 (1H, br s), 3.77 (2H, ddd,  $J = 13.8, 4.5, 4.5$  Hz), 3.25 (2H, ddd,  $J = 13.8, 10.8, 3.0$  Hz), 2.06 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.63 (2H, ddd,  $J = 13.5, 9.7, 3.8$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.38 (3H, s).

APCIMS (m/z): 370 ( $^{79}\text{BrM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 372 ( $^{81}\text{BrM} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

(2) アルゴン雰囲気下、酢酸パラジウム (13.4 mg, 0.060 mmol)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、121巻、9550頁 (1999年) に記載のジ-tert-ブチルオルトビフェニルホスフィン (36.0 mg, 0.12

mmol)、フェニルボロン酸 (1.10 g, 9.0 mmol)、フッ化カリウム (1.04 g, 18.0 mmol) と 1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.92 g, 5.19 mmol) の混合物に、THF (6 mL) を加えて、室温で 1 晩攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatex (登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル〜酢酸エチル/メタノール=9/1] で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(5-フェニル-2-ピリジル) ピペリジン (1.86 g, 5.07 mmol) を得た。

収率: 98%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 7.31 (1H, m), 6.74 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.44 (1H, br s), 3.87 (2H, ddd,  $J = 13.5, 4.6, 4.6$  Hz), 3.31 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.8, 3.0$  Hz), 2.09 (2H, d,  $J = 14.0$  Hz), 1.68 (2H, ddd,  $J = 14.0, 9.7, 4.3$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.41 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 368 ( $M + H$ ) $^+$

(3) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(5-フェニル-2-ピリジル) ピペリジン (1.86 g, 5.07 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応液を同温度で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8 イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して 4-アミノ-4-メチル-1-(5-フェニル-2-ピリジル) ピペリジン (1.25 g, 4.69 mmol) を得た。

収率: 93%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.44 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.41 (2H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 7.31 (1H, m), 6.74 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 3.72-3.48 (4H, m), 1.72-1.51 (4H, m), 1.48 (2H, br s), 1.20 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 268 ( $M + H$ ) $^+$

参考例54：4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-エチルピペリジン

(1) アルゴン雰囲気下、テトヒドロフラン (200 mL) に臭化エチルマグネシウム (1.0 mol/L THF溶液, 100 mL, 100 mmol) を加え、氷冷下で1-ベンジル-4-ピペリドン (11.1 mL, 60.0 mmol) のTHF溶液 (100 mL) を30分で滴下して、室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ベンジル-4-エチル-4-ヒドロキシピペリジン (12.8 g, 58.4 mmol) を得た。

収率：94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.32-7.22 (5H, m), 3.52 (2H, s), 2.62 (2H, ddd,  $J = 11.9$ , 4.1, 4.1 Hz), 2.33 (2H, ddd,  $J = 11.3$ , 3.2, 3.2 Hz), 1.64 (2H, ddd,  $J = 12.4$ , 4.33, 4.33 Hz), 1.60-1.40 (2H, m), 1.49 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 0.91 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 220 ( $M + H$ ) $^+$

(2) 1-ベンジル-4-エチル-4-ヒドロキシピペリジン (12.8 g, 58.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (70 mL) に、氷冷下で内温を30°C以下に保って、濃硫酸 (60.0 mL) を1時間かけて滴下して、室温で1晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、冷却しながら50%水酸化カリウム水溶液でpH 10に調節してクロロホルムで3回抽出した。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-アセチルアミノ-1-ベンジル-4-エチルピペリジン (14.3 g, 54.9 mmol) を得た。

収率：94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40-7.20 (5H, m), 5.00 (1H, brs), 3.49 (2H, s), 2.63 (2H, m), 2.20-1.90 (4H, m), 1.97 (3H, s), 1.81 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.58 (2H, ddd,  $J = 14.6$ , 10.4, 4.2 Hz), 0.79 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 261 ( $M + H$ ) $^+$

(3) 4-アセチルアミノ-1-ベンジル-4-エチルピペリジン (14.3 g, 54.9 mmol) を 6 mol/L 塩酸 (200 mL) に溶解して、混合物を 3 日間加熱還流して室温まで冷却後、50%水酸化ナトリウム水溶液で pH 12 に調節してクロロホルムで 3 回抽出した。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 4-アミノ-1-ベンジル-4-エチルピペリジン (10.3 g, 47.2 mmol) を得た。

収率: 94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40-7.20 (5H, m), 3.51 (2H, s), 2.56 (2H, ddd,  $J = 14.0, 4.3, 4.3$  Hz), 2.32 (2H, ddd,  $J = 11.3, 11.3, 2.7$  Hz), 1.60 (2H, ddd,  $J = 14.0, 9.7, 4.3$  Hz), 1.44-1.36 (4H, m), 1.17 (2H, br s), 0.88 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).  
APCIMS ( $m/z$ ): 219 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(4) 4-アミノ-1-ベンジル-4-エチルピペリジン (10.3 g, 47.2 mmol) のクロロホルム溶液 (200 mL) に、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート (13.0 mL, 56.6 mmol) を加えて、室温で 1 晩攪拌した。溶媒を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチルピペリジン (13.8 g, 43.3 mmol) を得た。

収率: 94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40-7.20 (5H, m), 4.20 (1H, br s), 3.49 (2H, s), 2.65-2.55 (2H, m), 2.25-2.15 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.71 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.55-1.45 (2H, m), 1.43 (9H, s), 0.81 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 319 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(5) 1-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチルピペリジン (13.8 g, 43.3 mmol) のエタノール溶液 (90 mL) に、10%パラジウム-炭素 (2.0 g, 50%含水) を加えて、混合物を大気圧下で水素添加した。2 日間攪拌後、触媒を濾過し、濾液を減圧留去して 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチルピペリジン (5.75 g, 25.2 mmol) を得た。

収率: 94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.30 (1H, br s), 2.95-2.75 (4H, m), 1.94 (2H, d,  $J = 13.2$  Hz), 1.72 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 1.60-1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 0.82 (3H,

t,  $J = 7.4$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 229 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(6) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-エチルピペリジン (912 mg, 4.00 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (2.21 g, 16.0 mmol) と2-クロロ-5-シアノピリジン (1.11 g, 8.00 mmol) を加え、1晩加熱還流した。反応液を室温まで空冷後、水を加えてクロロホルムで3回抽出した。あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-エチルピペリジン (970 mg, 2.93 mmol) を得た。

収率: 50 %

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.34 (1H, br s), 4.09 (2H, ddd,  $J = 13.8, 3.5, 3.5$  Hz), 3.27 (2H, ddd,  $J = 13.8, 11.1, 2.7$  Hz), 2.13 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.76 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.54 (2H, ddd,  $J = 13.5, 9.5, 2.2$  Hz), 1.44 (9H, s), 0.86 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 331 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(7) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-エチルピペリジン (970 mg, 2.93 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) に、氷冷下、4 mol/L塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を添加して、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8イオン交換レジンを加えて、溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-エチルピペリジン (487 mg, 2.12 mmol) を得た。

収率: 72%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.38 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.98 (2H, ddd,  $J = 13.5, 3.8, 3.8$  Hz), 3.50 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.0, 3.5$  Hz), 1.65-1.50 (4H, m), 1.44 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 1.26 (2H,

br s), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 231 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例55: 4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-フェニルピペリジン

(1) 国際特許01/07050 (W001/07050) に記載の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-フェニルピペリジン (1.11g, 4.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (16 mL) に、炭酸カリウム (2.21 g, 16.0 mmol) と 2-クロロ-5-シアノピリジン (1.11 g, 8.00 mmol) を加え、3日間加熱還流した。反応液を室温まで空冷後、水を加えてクロロホルムで3回抽出して、あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-フェニルピペリジンと未反応の 2-クロロ-5-シアノピリジンの混合物 (1.90 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.41 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz), 7.30-7.10 (5H, m), 6.66 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.95 (1H, br s), 4.28 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.36 (2H, dd,  $J = 11.6, 11.6$  Hz), 2.39 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.37 (9H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 379 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(2) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-フェニルピペリジンと 2-クロロ-5-シアノピリジンの混合物 (1.90 g) の 1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) に、氷冷下、4 mol/L塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) を添加して、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1-X8イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-1-(5-シアノ-2-ピリジル)-4-フェニルピペリジン (647 mg, 2.33 mmol) を得た。

収率: 58%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.41 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.2$  Hz), 7.45 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.25 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.13 (2H, ddd,  $J = 13.5, 3.8, 3.8$  Hz), 3.64 (2H, ddd,  $J = 13.5, 10.8, 2.7$  Hz), 2.14 (2H, ddd,  $J = 13.5, 9.5, 4.1$  Hz), 1.80 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.53 (2H, br s).  
APCIMS ( $m/z$ ): 279 ( $M + H$ ) $^+$

参考例56: 2-アミノ-N-(5-メトキシカルボニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

6-クロロニコチン酸メチル (3.42 g, 20.0 mmol) の2-プロパノール (20 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (4.18 mL, 24.0 mmol)、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.14 mL, 30.0 mmol) を加え、80°Cで48時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルム、炭酸カリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、標記化合物 (2.31 g, 10.3 mmol) を得た。

収率: 52%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.71 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.40 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.53 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.27 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.30 (2H, br s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 224 ( $M + H$ ) $^+$

参考例57: 2-アミノ-2-メチル-N-(5-メチル-2-ピリジル)プロピルアミン

2, 5-ジクロロピリジンの代わりに2-ブロモ-5-メチルピリジン (1.72 g, 10.0 mmol) を用い、参考例13と同様にして標記化合物 (678 mg, 3.78 mmol) を得た。

収率: 38%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.88 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.72 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.18 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.16 (3H, s), 1.40 (2H, br s), 1.17 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 180 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 58: 2-アミノ-N-(5-イソプロピル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

(1) 2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-プロパノール

6-クロロニコチン酸メチル (1.72 g, 10.0 mmol) の THF (30 mL) 溶液に  $-30^\circ\text{C}$  で 3 mol/L 臭化メチルマグネシウム-THF 溶液 (7.33 mL, 22.0 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1) にて精製し、2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-プロパノール (1.71 g, 10.0 mmol) を得た。

収率: 定量的

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 1.60 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 172 ( $M + H$ ) $^+$

(2) 2-アミノ-N-(5-イソプロペニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

(1) で得られた 2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-プロパノール (1.71 g, 10.0 mmol) に 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (5.14 mL, 50.0 mmol) を加え、 $140^\circ\text{C}$  で 72 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタン、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル) にて精製し、2-アミノ-N-(5-イソプロペニル-2-ピリジル)-2-メチルプ



ロピルアミン (102 mg, 0.456 mmol) を得た。

収率: 5%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.19 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.22 (1H, s), 5.00–4.90 (2H, m), 3.23 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz), 3.07 (3H, s), 1.48 (2H, br s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 206 ( $M + H$ ) $^+$

(3) (2) で得られた 2-アミノ-N-(5-イソプロペニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン (102 mg, 0.456 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液にギ酸アンモニウム (631 mg, 10.0 mmol)、10% パラジウム-炭素 (36 mg, 50%含水) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、メタノールを減圧留去した。得られた残渣にジクロロメタン、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記化合物 (74 mg, 0.357 mmol) を得た。

収率: 71%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.83 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.20 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.83–2.73 (1H, m), 1.94 (2H, br s), 1.20 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 208 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 59: N-(2-アミノエチル)-2-キノキサリンカルボキサミド

N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (770 mL, 4.85 mmol) とトリエチルアミン (811 mL, 5.82 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に室温で 2-キノキサリンカルボニルクロリド (1.03 g, 5.34 mmol) のクロロホルム (5 mL) 溶液を加えた。同温度で 2 時間加熱攪拌後、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、無水硫酸マグネシウムをろ過、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム (18 mL) に溶解後、トリフルオロ酢酸 (18 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を溶解したメタノール溶液を塩基性

イオン交換レジンで中和した。レジンを通し、ろ液を減圧下濃縮して標記化合物 (867 mg, 4.01 mmol) を油状物質として得た。

収率: 83%

APCIMS ( $m/z$ ): 217 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

2-キノキサリンカルボニルクロリドの代わりに、対応する酸クロリド、スルホンクロリドを用い、参考例 59 と同様にして参考例 60 から参考例 62 の化合物を得た。

参考例 60: N-(2-アミノエチル)-2-フランカルボキサミド

収率: 定量的

APCIMS ( $m/z$ ): 155 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 61: N-(2-アミノエチル)ベンズアミド

収率: 定量的

APCIMS ( $m/z$ ): 165 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 62: N-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド

収率: 定量的

APCIMS ( $m/z$ ): 201 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

アミノエチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりにピペリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを用い、対応する酸クロリド、スルホンクロリドから、参考例 59 と同様にして参考例 63 から参考例 65 の化合物を得た。

参考例 63: 4-アミノ-1-ベンゾイルピペリジン

収率: 定量的

APCIMS ( $m/z$ ): 205 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 64 : 4-アミノ-1-ニコチノイルピペリジン

収率: 定量的

APCIMS (m/z): 206 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 65 : 4-アミノ-1-ベンゼンスルホニルピペリジン

収率: 定量的

APCIMS (m/z): 241 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 66 : 2-アミノ-N-[5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン

(1) 国際特許 98/40332 (W098/40332) 記載の 2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリド (1.00 g, 4.72 mmol) をテトヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (657  $\mu$ L) およびジメチルアミン (468  $\mu$ L, 5.19 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水とクロロホルムを加え、分液した。得られた有機層を無水無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、2-クロロ-5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)ピリジン (1.04 g, 定量的) を得た。

(2) (1) で得られた化合物 (900 mg, 4.09 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 mL) に、炭酸カリウム (565 mg, 4.09 mmol)、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (643 mL, 6.13 mmol) を加え、加熱還流下、4.5 時間攪拌した。反応液を減圧濾過し、濾過物を 1, 4-ジオキサン (80 mL)、メタノール (30 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、酢酸エチル/メタノール = 24 /1) で精製し、標記化合物 (625 mg, 2.39 mmol) を黄色固体として得た。

収率: 56 %

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.35 (1H, br s), 6.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.23 (1H, d, J = 4.6 Hz), 2.55 (6H, s), 1.02 (6H, s).

APCIMS (m/z): 273 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 67: 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(ピペリジノスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりにピペリジンを用い、標記化合物を得た。

収率: 65%

APCIMS (m/z): 313 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 68: 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりに 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用い、標記化合物を得た。

収率: 定量的

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.11-7.14 (4H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.42 (1H, br s), 4.13 (2H, s), 3.26-3.22 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.01 (6H, s), 0.93 (2H, s).

APCIMS (m/z): 361 (M + H)<sup>+</sup>

参考例 69-1: 2-アミノ-2-メチル-N-(5-モルホリノスルホニル-2-ピリジル) プロピルアミン

参考例 69-2: 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

(1) 国際特許 98/40332 記載の 2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリド (254 mg, 1.20 mmol) のテトヒドロフラン (5 mL) 懸濁液にモルホリン (1.44 mmol) または 1, 3-チアゾリジン (1.44 mmol) とトリエチルアミン (167 μL, 1.20 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣にクロロホルム (9.6 mL)

とポリスチレンカルボニルクロリド (2-3 mmol/g, 276 mg)、ポリビニルピリジン (264 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。レジンを通過後、溶媒を留去した。

(2) 得られた残渣に 1, 4-ジオキサン (4.8 mL) と 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (101  $\mu$ L, 1.0 mmol)、炭酸カリウム (164 mg, 1.2 mmol) を加え、100°C で 2 日間加熱攪拌した。反応混合物にクロロホルム (2.4 mL) とメタノール (2.4 mL) を加え、濾過した。溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルム (3.6 mL) とメタノール (3.6 mL) を加え、溶解後、ホルミルポリスチレン (1-2 mmol/g, 465 mg) を加え、2 晩攪拌し、レジンを通過して、クロロホルム (2.4 mL) で洗浄した。溶媒を減圧留去し、標記のアミンを得た。

2-アミノ-2-メチル-N-(5-モルホリノスルホニル-2-ピリジル) プロピルアミン

収率: 76%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.41 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.94 (1H, br t,  $J = 5.3$  Hz), 3.75 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.99 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 1.89 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

2-アミノ-2-メチル-N-[5-(1, 3-チアゾリジン-3-イルスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

収率: 44%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.93 (1H, br s), 4.42 (2H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.30 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 1.92 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

参考例 70: 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(N-メチル-O-メチルヒドロキシアミノスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

国際特許 98/40332 (W098/40332) 記載の 2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリド (254 mg, 1.20 mmol) のテトヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に N-メチル-O

ーメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (140mg, 1.44 mmol) とトリエチルアミン (334  $\mu$ L, 2.40 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に水とクロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、2-クロロ-5-(N-メチル-O-メチルヒドロキシアミノ) スルホニルピリジン (177mg) を得た。

1, 4-ジオキサン (4 mL) 中、上記で得られたピリジン誘導体 (175 mg, 0.740 mmol) に 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (133  $\mu$ L, 1.26 mmol)、炭酸カリウム (152 mg, 1.10 mmol) を加え、100°Cで 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトフィー (クロロホルム~クロロホルム/メタノール=93/7) で精製し、標記化合物 (166 mg) を得た。

収率: 78%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.10 (1H, br t,  $J = 5.6$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.33 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.79 (3H, s), 2.20 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 289 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 71: 2-アミノ-N-[5-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン

参考例 70 と同様の方法により、2-クロロ-5-(N-シクロプロピル-N-メチルアミノスルホニル) ピリジン (230 mg, 0.933 mmol) から標記化合物 (275 mg) を得た。

収率: 98%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.95 (1H, br s), 3.32 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.74 (3H, s), 2.16 (2H, br s), 1.87-1.81 (1H, m), 1.19 (6H, s), 0.88-0.83 (2H, m), 0.73-0.66 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 298 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 72: 2-アミノ-N-{5-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノスルホニル]-2-ピリジル}-2-メチルプロピルアミン

参考例 70 と同様の方法により、2-クロロ-5-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノスルホニル]ピリジン (250 mg, 1.00 mmol) から標記化合物 (300 mg) を得た。

収率: 99%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.31 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.40 (1H, br t,  $J = 5.6$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.81 (1H, br s), 3.56 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.30 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 3.22 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.72 (3H, s), 1.09 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 303 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 73: 2-アミノ-N-5-(N-シアノメチル-N-メチルアミノスルホニル)-2-ピリジル-2-メチルプロピルアミン

参考例 70 と同様の方法により、2-クロロ-5-(N-シアノメチル-N-メチルアミノスルホニル)ピリジン (169 mg, 0.688 mmol) から標記化合物 (70 mg) を得た。

収率: 34%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.88 (1H, br s), 4.18 (2H, s), 3.31 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.87 (3H, s), 1.79 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 298 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 74: 2-アミノ-N-[5-(N-ベンジルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりにベンジルアミンを用い、標記化合物を得た。

収率 : 80%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.27 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz), 7.30-7.21 (5H, m), 6.62 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 3.94 (2H, s), 3.23 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 1.02 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 335 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 75 : 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(N-メチルアミノスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりにメチルアミン塩酸塩を用い、標記化合物を得た。

収率 : 59%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.26 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.24 (1H, br s), 6.66 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 3.23 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.37 (3H, s), 1.01 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 259 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 76 : 2-アミノ-2-メチル-N-[5-(N-フェニルアミノスルホニル)-2-ピリジル] プロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりにアニリンを用い、標記化合物を得た。

収率 : 62%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.22 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz), 7.25-6.94 (5H, m), 6.57 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 3.18 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.99 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 321( $M + H$ ) $^+$

参考例 77: 2-アミノ-N-{5-[N-(2-ヒドロキシエチルアミノ)スルホニル]-2-ピリジル}-2-メチルプロピルアミン



参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりにエタノールアミンを用い、標記化合物を得た。

収率：30%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.27 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 7.23 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.67 (1H, br s), 3.20 (2H, d,  $J = 3.7$  Hz), 2.89 (2H, s), 2.76 (4H, t,  $J = 6.3$  Hz), 1.02 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 287 ( $M-H$ ) $^-$

参考例 78 : 2-アミノ-N-(5-スルファモイル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

参考例 66 に記載と同様の方法によりジメチルアミンの代わりに 30% アンモニア水を用い、標記化合物を得た。

収率：77%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.30 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 7.16 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 3.23 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.01 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 245 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 79 : 2-アミノ-N-[5-(N-エチルアミノスルホニル)-2-ピリジル]-2-メチルプロピルアミン

参考例 66 と同様の方法により、2-クロロ-5-(N-エチルアミノスルホニル)ピリジン (660 mg, 2.99 mmol) から標記の化合物 (313 mg) を得た。

収率：38%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.47 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.97 (1H, br t), 3.32 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.97 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 1.18 (6H, s), 1.11 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

APCIMS ( $m/z$ ): 273 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 80 : 1 - [(5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ) メチル] シクロプロピルアミン

文献 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 57 巻、6071 頁 (1992 年)] に記載の方法に従って合成した 1 - (アミノメチル) シクロプロピルアミン 2 塩酸塩 (250 mg, 2.00 mmol) をメタノールに溶解し、BioRad AG(登録商標) 1-X8 イオン交換レジン (6.0 g) を加えフリー化した後、ろ過した。ろ液を濃縮後、2 - クロロ - 5 - シアノピリジン (139 mg, 1.00 mmol)、炭酸カリウム (276 mg, 2.00 mmol)、1, 4 - ジオキサン (2 mL) を加え加熱還流下、一晚反応させた。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1~20/1) で精製し、標記化合物 (70.0 mg, 0.372 mmol) を得た。

収率: 37%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.39 (1H, m), 3.37 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 0.70-0.59 (4H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 189 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 81 : 1 - [(5 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ) メチル] シクロペンチルアミン

(1) 1 - (アミノメチル) シクロペンチルアミン 2 塩酸塩

N - (ジフェニルメチレン) アミノアセトニトリル (5.00 g, 22.7 mmol) と 1, 4 - ジブロモブタン (5.88 g, 27.3 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液をベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (500 mg, 2.20 mmol) と 50%水酸化ナトリウム水溶液 (18.2 g, 22.7 mmol) の混合物に氷冷下で滴下して加えた。室温で一晩攪拌した後、水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、1 - シアノ - 1 - [N - (ジフェニルメチレン) アミノ] シクロペンタンを THF (200 mL) に溶解し、2 mol/L 塩酸 (4 mL) を加え室温で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで 2 回洗浄した後、水層を濃縮し固体 (1.58 g)

を得た。

これをエタノール (200 mL) に溶解し、二酸化白金 (270 mg)、濃塩酸 (5.35 mL) を加え水素下 (50 psi)、36°Cで一晩反応させた。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、ろ液を濃縮し得られた生成物を2-プロパノールから再結晶し標記化合物 (1.21 g, 6.44 mmol) を得た。

収率: 28%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (2H, s), 1.85-1.72 (8H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 115 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

(2) 参考例 80 と同様な方法により参考例 81 (1) で合成した 1-(アミノメチル) シクロペンチルアミン 2塩酸塩 (2.07 g, 10.7 mmol) より標記化合物 (1.21 g, 5.58 mmol) を合成した。

収率: 52%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.35 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.71 (1H, m), 3.33 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 1.83-1.41 (8H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 217 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

参考例 82: 2-[5-シアノピリジン-2-イルアミノ]メチル]アダマンタン-2-イルアミン

(1) 2-(アミノメチル)-2-アダマンタナミン 2塩酸塩

後述する参考例 85 と同様な方法で2-アダマンタノン (3.00 g, 20.0 mmol) より標記化合物 (3.23 g, 11.2 mmol) を合成した。

収率: 56%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3.51 (2H, s), 1.96-1.65 (14H, m).

FABMS ( $m/z$ ): 181 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

(2) 参考例 80 と同様な方法により上記で合成した 2-(アミノメチル)-2-アダマンタナミン 2塩酸塩 (1.27 g, 5.00 mmol) より標記化合物 (928 mg, 3.29 mmol) を合成した。

収率: 66%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.34 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.9$  Hz), 6.40 (1H, dd,  $J = 8.9, 0.54$  Hz), 5.87 (1H, m), 3.56 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 2.03-1.66 (14H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 283 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 83: 1- [5-シアノピリジン-2-イルアミノ] メチル] シクロオクチルアミン

(1) 1- (アミノメチル) シクロオクチルアミン 2 塩酸塩

後述する参考例 85 と同様な方法でシクロオクタノン (10.1 g, 80.0 mmol) より標記化合物 (3.01 g, 13.1 mmol) を合成した。

収率: 16%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3.21 (2H, s), 1.79-1.46 (14H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 157 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

(2) 参考例 80 と同様な方法により上記で合成した 1- (アミノメチル) シクロオクチルアミン 2 塩酸塩 (1.15 g, 5.00 mmol) より標記化合物 (1.01 g, 0.390 mmol) を合成した。

収率: 78%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.31 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.64 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.80-1.26 (14H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 259 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

参考例 84: 1- [(5-シアノピリジン-2-イルアミノ) メチル] シクロブチルアミン

(1) 1- (アミノメチル) シクロブチルアミン 2 塩酸塩

後述する参考例 85 と同様な方法でシクロブタノン (5.00 g, 71.4 mmol) より標記化合物 (5.14 g, 29.5 mmol) を合成した。

収率: 41%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (2H, s), 2.36-2.16 (4H, m), 2.03-1.83 (2H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 101 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

(2) 参考例 85 (2) と同様な方法により上記で合成した 1-(アミノメチル)シクロブチルアミン 2 塩酸塩 (865mg, 5.00 mmol) より標記化合物 (497 mg, 2.45 mmol) を合成した。

収率: 49%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.67 (1H, br s), 3.49 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.13-1.69 (6H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 203 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

参考例 85: 1-[(5-シアノピリジン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルアミン

(1) 1-(アミノメチル)シクロヘキシルアミン 2 塩酸塩

シクロヘキサノン (9.80 g, 100 mmol)、塩化アンモニウム (10.6 g, 200 mmol)、シアン化ナトリウム (4.90 g, 100 mmol)、28%アンモニア水 (20 mL) をエタノール (180 mL)、水 (100 mL) に溶解し、50°Cで3時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、反応液を濃縮した。残渣にアセトニトリル、4 mol/L 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (50 mL) を加え、生じた固体をろ取した。このものをエタノール (400 mL) に溶解し二酸化白金 (1.00 g, 4.41 mmol)、濃塩酸 (20 mL) を加え水素下 (50 psi)、36°Cで一晩反応させた。セライトを濾過助剤として反応液をろ過した後、ろ液を濃縮し得られた生成物を2-プロパノールから再結晶し、標記化合物 (7.28 g, 36.0 mmol) を得た。

収率: 36%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3.27 (2H, s), 1.77-1.39 (10H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 129 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

(2) 上記で合成した 1-(アミノメチル)シクロヘキシルアミン 2塩酸塩 (1.00 g, 5.00 mmol) をメタノールに溶解し BioRad AG (登録商標) 1-X8 イオン交換レジンを (14 g) を加えフリー化した後ろ過した。ろ液を濃縮後、2-クロロ-5-シアノピリジン (695 mg, 5.00 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL)、1, 4-ジオキサン (20 mL) を加え加熱還流下、一晚反応させた。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1~6/1)で精製し、標記化合物 (916 mg, 3.97 mmol) を得た。

収率: 79%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.34 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.54 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.85 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.79-1.46 (10H, m).

APCIMS ( $m/z$ ): 231 ( $M + H$ ) $^+$

参考例86: 2-メチル-1-(4-ニトロアニリノ)-2-プロピルアミン

4-フルオロニトロベンゼン (2.12 mL, 20.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (3.04 g, 22.0 mmol) 及び 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (4.19 mL, 40.0 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮して結晶を析出させた後、生じた粗結晶をトルエンで洗浄し、標記化合物 (4.42 g, 20.0 mmol) を白色結晶として得た。

収率: 定量的

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.95 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 7.12 (1H, br s), 6.72 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 3.02 (2H, br s), 1.50 (2H, br s), 1.04 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 208 ( $M - H$ ) $^+$

参考例87: 1-アニリノ-2-メチル-2-プロピルアミン

(1) 1-アニリノ-2-メチル-2-ニトロプロパン

アニリン (9.11 mL, 100 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に 2-ニトロプロパン (8.98 mL, 100 mmol)、トリトン B (0.500 mL) を加えた。混合液を加熱還流しな

がら37% ホルマリン (7.49 mL, 100 mmol) を滴下し、さらに7時間攪拌しながら加熱還流を続けた。反応液を室温で放冷し、析出した結晶をろ過した。0°Cに冷却したメタノールで結晶を洗浄、乾燥して1-アニリノ-2-メチル-2-ニトロプロパン (13.0 g, 67.0 mmol) を得た。

収率: 67%

(2) (1) で得た1-アニリノ-2-メチル-2-ニトロプロパン (2.00 g, 10.3 mmol) のメタノール (20 mL)、濃塩酸 (20 mL) 混合溶液に、0°Cで亜鉛末 (4.00 g, 61.5 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。セライトを濾過助剤として反応液をろ過して過剰の亜鉛を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にアンモニア水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標記化合物 (1.59 g, 9.68 mmol) を得た。

収率: 94%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.07-7.00 (2H, m), 6.63-6.58 (2H, m), 6.50-6.44 (2H, m), 5.35 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.84 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 1.05 (6H, s).

参考例88: 1-(4-シアノアニリノ)-2-メチル-2-プロピルアミン

4-フルオロニトロベンゼンの代わりに4-フルオロベンゾニトリル (2.42 g, 20.0 mmol) を用い、最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/クロロホルム=2/1) で精製した以外は、参考例86と同様の操作にて標記化合物 (456 mg, 2.40 mmol) を得た。

収率: 12%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.41 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.71 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.50 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.93 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.47 (2H, br s), 1.04 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 190 ( $M + H$ ) $^+$

参考例89: 1-(p-アニシジノ)-2-メチル-2-プロピルアミン

アニリンの代わりにp-アニシジン (6.15 g, 50.0 mmol) を用い、参考例87と同

様にして標記化合物 (3.80 g, 28.4 mmol) を得た。

収率: 2段階28%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.72 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.63 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.75 (3H, br s), 3.70 (3H, s), 3.08 (2H, s), 1.28 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 195 ( $M + H$ ) $^+$

参考例90: 1-[4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)アニリノ]-2-メチル-2-プロピルアミン

(1) 4-フルオロ-1-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)ベンゼン

4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド (1.95 g, 10.0 mmol) のTHF (40 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.09 mL, 15.0 mmol)、50% ジメチルアミン水溶液 (1.26 mL, 14.0 mmol) を室温に加え、同温度で20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後に水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4-フルオロ-1-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)ベンゼン (2.03 g, 10.0 mmol) を得た。

収率: 定量的

(2) (1) で得た4-フルオロ-1-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)ベンゼン (2.03 g, 10.0 mmol) にジイソプロピルエチルアミン (2.26 mL, 13.0 mmol)、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.14 mL, 30.0 mmol) を加え、170°Cで10時間加熱攪拌した。2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/クロロホルム=1/1) にて精製し、標記化合物 (956 mg, 3.52 mmol) を得た。

収率: 35%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.55 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.64 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.83 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.00 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 2.66 (6H, s), 1.21 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 272 ( $M + H$ ) $^+$



参考例91： 2-メチル-1-(4-メチルチオアニリノ)-2-プロピルアミン  
(1) 2-メチル-1-(4-メチルチオアニリノ)-2-ニトロプロパン

アニリンの代わりに4-メチルチオアニリン (1.55 mL, 12.5 mmol) を用い、最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した以外は参考例87 (1) と同様にして2-メチル-1-(4-メチルチオアニリノ)-2-ニトロプロパン (1.44 g, 12.0 mmol) を得た。

収率：48%

(2) 1-アニリノ-2-メチル-2-ニトロプロパンの代わりに2-メチル-1-(4-メチルチオアニリノ)-2-ニトロプロパン (700 mg, 2.91 mmol) を用い、最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/クロロホルム=2/1) にて精製した以外は、参考例87 (2) と同様にして標記化合物 (510 mg, 2.42 mmol) を得た。

収率：83%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.20 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.59 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.18 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.94 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.34 (3H, s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 211 ( $M + H$ ) $^+$

参考例92： 2-メチル-1-(p-トルイジノ)-2-プロピルアミン

アニリンの代わりにp-トルイジン (1.07 g, 10.0 mmol) を用い、最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex(登録商標) NH、フジシリシア、ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製した以外は、参考例87と同様にして標記化合物 (500 mg, 2.80 mmol) を得た。

収率：2段階28%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.56 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.93 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.93 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.22 (3H, s), 1.27 (2H, br s), 1.16 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 179 ( $M + H$ ) $^+$

参考例93：1-(4-メタンスルホニルアニリノ)-2-メチル-2-プロピルアミン

(1) 1-(4-メタンスルホニルアニリノ)-2-メチル-2-ニトロプロパン

参考例91(1)で得られる2-メチル-1-(4-メチルチオアニリノ)-2-ニトロプロパン(650 mg, 2.70 mmol)のクロロホルム(25 mL)溶液に0°Cで70%メタクロロ過安息香酸(1.53 g, 6.22 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

(2) 1-アニリノ-2-メチル-2-ニトロプロパンの代わりに(1)で得た残渣を用い、参考例87(2)と同様にして標記化合物(161 mg, 0.664 mmol)を得た。

収率：2段階25%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.96 (1H, br s), 3.02 (2H, s), 3.00 (3H, s), 1.50 (2H, br s), 1.21 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 243 ( $M + H$ ) $^+$

参考例94：2-メチル-1-(4-ピロリジニルスルホニルアニリノ)-2-プロピルアミン

ジメチルアミンの代わりにピロリジン(1.09 mL, 13.0 mmol)を用い、参考例90と同様にして標記化合物(416 mg, 1.40 mmol)を得た。

収率：2段階14%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.60 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.63 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 4.82 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.22-3.17 (4H, m), 2.99 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.79-1.72 (4H, m), 1.46 (2H, br s), 1.21 (6H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 298 ( $M + H$ ) $^+$

参考例95：1-[4-(N,N-ジエチルアミノスルホニル)アニリノ]-2-メチル-2-プロピルアミン

ジメチルアミンの代わりにジエチルアミン (1.34 mL, 13.0 mmol) を用い、参考例90と同様にして標記化合物 (1.19 mg, 3.97 mmol) を得た。

収率: 2段階 40%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.77 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.18 (4H, q,  $J = 7.3$  Hz), 2.99 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.35 (2H, br s), 1.20 (6H, s), 1.12 (6H, t,  $J = 7.3$  Hz).

FABMS ( $m/z$ ): 300 ( $M + H$ ) $^+$

参考例96: 1-(4-フルオロアニリノ)-2-メチル-2-プロピルアミン

(1) 1-(4-フルオロアニリノ)-2-メチル-2-ニトロプロパン

アニリンの代わりに4-フルオロアニリン (2.84 mL, 30.0 mmol) を用い、参考例87 (1) と同様にして1-(4-フルオロアニリノ)-2-メチル-2-ニトロプロパン (4.04 g, 19.0 mmol) を得た。

収率: 64%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.93-6.84 (2H, m), 6.60-6.53 (2H, m), 3.79 (1H, br s), 3.56 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.65 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 211 ( $M - H$ ) $^-$

(2) (1) で得た1-(4-フルオロアニリノ)-2-メチル-2-ニトロプロパン (2.12 g, 10.0 mmol) のメタノール (15 mL)、水 (15 mL) 混合溶液に濃塩酸 (1.00 mL, 12.0 mmol)、塩化アンモニウム (1.34 g, 25.0 mmol)、オーガニック・シンセシース (Org. Synth.)、第5巻、855頁に記載の調製法に従って得られる亜鉛-銅合金 (3.28 g, 50.0 mmol) を加え、加熱還流した。反応開始から1時間後、2時間後にさらに濃塩酸 (1.00 mL, 12.0 mmol) を加え、計3時間加熱還流を続けた。セライトを濾過助剤として反応液をろ過して過剰の亜鉛を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にアンモニア水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標記化合物 (1.20 g, 6.58 mmol) を得た。

収率: 66%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.92-6.82 (2H, m), 6.61-6.53 (2H, m), 4.01 (1H, br s), 2.91 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 1.23 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 183 ( $M + H$ ) $^+$

参考例 97: 2-アミノ-N-(4-クロロ-1-フタラジニル)-2-メチルプロピルアミン

1, 4-ジクロロフタラジン (1.99 g, 10.0 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (3.14 mL, 30.0 mmol) を加え、7 時間加熱還流した。反応液を濃縮した後に 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 A/メタノール = 15/1; 溶媒 A はクロロホルム : 濃アンモニア水 = 10:1, v/v を混合後分液し、得られた有機層) にて精製し、標記化合物 (2.22 g, 8.85 mmol) を得た。

収率: 89%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.18-8.13 (1H, m), 7.91-7.81 (3H, m), 6.14 (1H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.56 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 1.49 (2H, br s), 1.26 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 251 ( $^{35}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 253 ( $^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$

参考例 98: 2-アミノ-2-メチル-N-(1-フタラジニル) プロピルアミン

参考例 97 で得られた 2-アミノ-N-(4-クロロ-1-フタラジニル)-2-メチルプロピルアミン (1.00 g, 3.99 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液にギ酸アンモニウム (5.03 g, 79.8 mmol)、10% パラジウム-炭素 (50%含水, 300 mg) を加え、攪拌しながら 4 時間加熱還流した。

反応液をセライト (濾過助剤) を用いてろ過した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標記化合物 (830 mg, 3.84 mmol) を得た。

収率: 96%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.90 (1H, s), 7.92–7.88 (1H, m), 7.79–7.75 (3H, m), 6.09 (1H, t,  $J = 4.3$  Hz), 3.62 (2H, d,  $J = 4.3$  Hz), 1.58 (2H, br s), 1.26 (6H, s).  
APCIMS ( $m/z$ ): 217 ( $M + H$ ) $^+$

参考例99: 2-アミノ-2-メチル-N-(3-ピリダジニル)プロピルアミン

国際特許97/24124 (W097/24124) に記載の3-クロロピリダジン (770 mg, 6.70 mmol) に、1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (1.39 mL, 13.5 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.48 mL, 20.0 mmol) を加え、170°Cで1晩攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatrex (登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=9/1] で精製し、標記化合物 (948 mg, 5.71 mmol) を得た。

収率: 85%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.50 (1H, dd,  $J = 4.3, 1.4$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.9, 4.3$  Hz), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.4$  Hz), 5.43 (1H, m), 3.36 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.20 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 167 ( $M + H$ ) $^+$

参考例100: 2-アミノ-2-メチル-N-(4-ピリミジニル)プロピルアミン

(1) 1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (2.59 mL, 25 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (4.14 g, 30.0 mmol) 及び4, 6-ジクロロピリミジン (2.55 g, 17.0 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatrex (登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=9/1] で精製し、2-アミノ-N-(6-クロロ-4-ピリミジニル)-2-メチルプロピルアミン (2.58 g, 12.8 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, s), 6.38 (1H, s), 5.80 (1H, m), 3.20 (2H, m), 1.23 (2H, br s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 201 ( $^{35}\text{ClM} + H$ ) $^+$ , 203 ( $^{37}\text{ClM} + H$ ) $^+$

(2) 2-アミノ-N-(6-クロロ-4-ピリミジニルアミノ)-2-メチルプロピルアミン (2.58 g, 12.8 mmol) のエタノール溶液 (50 mL) に、10%パラジウム-炭素 (50%含水, 1.00 g) とギ酸アンモニウム (8.20 g, 130 mmol) を加えて、4時間加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatrex (登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=9/1] で精製し、標記化合物 (2.03 g, 12.3 mmol) を得た。

収率: 49%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.54 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 6.36 (1H, dd,  $J = 5.9, 1.1$  Hz), 5.53 (1H, m), 3.23 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 1.41 (2H, br s), 1.18 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 167 ( $M + H$ ) $^+$

参考例101: 2-アミノ-N-(5-メタンスルホニル-2-ピリジル)-2-メチルプロピルアミン

1, 2-ジアミノ-2-メチルプロパン (1.66 mL, 16.0 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (2.76 g, 20.0 mmol) 及び別途調製した2-クロロ-5-メタンスルホニルピリジン (8.00 mmol) を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatrex (登録商標) NH、フジシリシア、酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=9/1] で精製し、標記化合物 (1.94 g, 8.00 mmol) を得た。

収率: 50%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.75 (1H, m), 3.29 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.03 (3H, s), 1.29 (2H, br s), 1.19 (6H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 244 ( $M + H$ ) $^+$

参考例102: 4-アミノ-1-(5-メタンスルホニル-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン

(1) 文献 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、16 巻、319頁 (1973年) ] 記載の 2-クロロ-5-メチルチオピリジン (5.89 g, 36.9 mmol) のアセトニトリル (200 mL) と水 (200mL) の混合溶液に、オキソン (登録商標) (91.0 g, 148 mmol) を添加して、45℃で10時間攪拌した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を酢酸エチルで3回抽出した。あわせた有機層を、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をヘキサンより結晶化し、2-クロロ-5-メタンスルホニルピリジン (5.66 g, 29.5 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.94 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.13 (3H, s).

FABMS ( $m/z$ ): 192 ( $^{35}\text{ClM} + \text{H}$ ) $^+$ , 194 ( $^{37}\text{ClM} + \text{H}$ ) $^+$

(2) ヨーロッパ特許647639に記載の 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピペリジン (1.93 g, 9.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 mL) に、炭酸カリウム (2.79 g, 20.0 mmol) と 2-クロロ-5-メタンスルホニルピリジン (1.15 g, 6.00 mmol) を加え、1晩加熱還流した。反応液を室温まで空冷して濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メタンスルホニル-2-ピリジル)-4-メチルピペリジン (2.12 g, 5.79 mmol) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.62 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.43 (1H, br s), 4.00 (2H, ddd,  $J = 13.5, 4.6, 4.6$  Hz), 3.43 (2H, ddd,  $J = 13.8, 10.5, 3.2$  Hz), 3.03 (3H, s), 2.12 (2H, d,  $J = 13.5$  Hz), 1.68-1.55 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.40 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 370 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

(3) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メタンスルホニル-2-

ピリジル) - 4 - メチルピペリジン (2.12 g, 5.75 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応液を同温度で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をエタノールに溶解し、BioRad AG (登録商標) 1 X-8 イオン交換レジンを加えて溶液をアルカリ性にした。反応液を濾過後、濾液を濃縮して標記化合物 (1.28 g, 4.77 mmol) を得た。

収率: 64%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.61 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.89-3.80 (2H, m), 3.73-3.63 (2H, m), 3.03 (3H, s), 1.69-1.45 (4H, m), 1.32 (2H, br s), 1.21 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 270 ( $M + H$ ) $^+$

参考例103: 4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) ピペリジン

2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジンの代わりに、2 - ブロモ - 5 - メチルピリジンを用い、参考例50と同様にして標記化合物を得た。

収率: 33%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 3.60-3.43 (4H, m), 2.18 (3H, s), 1.69-1.46 (4H, m), 1.34 (2H, br s), 1.17 (3H, s).

APCIMS ( $m/z$ ): 206 ( $M + H$ ) $^+$

参考例104: 4 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (3 - ピリダジニル) ピペリジン

2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジンの代わりに、国際特許9724124に記載の 3 - クロロピリダジンを用い、参考例50と同様にして標記化合物を得た。

収率: 36%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.54 (1H, dd,  $J = 4.3, 1.4$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 9.3, 4.3$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J = 9.3, 1.4$  Hz), 3.80-3.61 (4H, m), 1.71-1.61 (2H, m), 1.58-1.49 (2H, m), 1.34 (2H, br s), 1.21 (3H, s).



APCIMS (m/z): 193 (M + H)<sup>+</sup>

参考例105: 4-アミノ-1-(5-ブロモ-2-ピリミジニル)-4-メチルピペリジン

2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジンの代わりに、5-ブロモ-2-クロロピリミジンを用い、参考例50と同様にして標記化合物を得た。

収率: 58%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.26 (2H, s), 3.92-3.69 (4H, m), 1.74 (2H, br s), 1.63-1.42 (4H, m), 1.19 (3H, s).

APCIMS (m/z): 271 (<sup>79</sup>BrM + H)<sup>+</sup>, 273 (<sup>81</sup>BrM + H)<sup>+</sup>

参考例106: 2-メチル-1-(N-メチルアニリノ)-2-プロピルアミン

4-フルオロアニリンの代わりにN-メチルアニリン (3.25 mL, 30.0 mmol) を用い、参考例96と同様にして標記化合物 (2.04 g, 11.4 mmol) を得た。

収率: 38%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.22 (2H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.24 (2H, s), 3.03 (3H, s), 2.17 (2H, br s), 1.18 (6H, s).

APCIMS (m/z): 179 (M + H)<sup>+</sup>

#### 製剤例 1: 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

|              |           |
|--------------|-----------|
| 化合物 1        | 1 0 0 m g |
| 乳 糖          | 6 0 m g   |
| 馬鈴薯でんぷん      | 3 0 m g   |
| ポリビニルアルコール   | 2 m g     |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 m g     |
| タール色素        | 微量        |

## 製剤例 2 : 散剤

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

|       |           |
|-------|-----------|
| 化合物 1 | 1 5 0 m g |
| 乳 糖   | 2 8 0 m g |

## 製剤例 3 : シロップ剤

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成する。

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| 化合物 1           | 1 0 0 m g |
| 精製白糖            | 4 0 g     |
| p-ヒドロキシ安息香酸エチル  | 4 0 m g   |
| p-ヒドロキシ安息香酸プロピル | 1 0 m g   |
| ストロベリーフレーバー     | 0 . 1 c c |

これに水を加えて全量 1 0 0 c c とする。

## 試験例 1 : DPP-IV 阻害試験

本試験は、文献 [フィルホイアーら (Villhauer et al.), 米国特許 6011155] 記載の方法に準じた下記の方法により実施した。

ラットをジエチルエーテルにより軽度麻酔した後、左下肢部を切開し、下腿大動脈を切断して血液を採取した。採取した血液は直ちに氷冷した。凝固した血液を 3000 rpm にて 20 分間遠心することにより血清を分離し、使用した。反応バッファーは、HEPES(最終濃度 25 mmol/L)、及び、塩化ナトリウム(最終濃度 140 mmol/L)を含む水溶液を、最終 pH が 7.8 となるように調製し、BSA(最終濃度 1%)を添加して用いた。アッセイは黒色平底 96 ウェルプレートを用いて行なった。各ウェル毎に試験サンプルを 2  $\mu$ L 添加し、ラット血清 25  $\mu$ L、及び、塩化マグネシウム(80 mmol/L)を含む反応バッファー 25  $\mu$ L を加えて、室温にて 5 分間静置した。静置後、各ウェル毎に Gly-Pro-AMC (AMC:7-アミノ-4-メチルクマリン) (最終濃度 50  $\mu$ mol/L) 溶液を 50  $\mu$ L 添加することにより反応を開始し、室温にて 20 分間、暗所にて静置し

た。次いで DPP-IV 活性により遊離した MCA を、390 nm で励起される 460 nm の蛍光を測定することにより定量した。DPP-IV 活性は次式に従って算出した。

$$\text{DPP-IV 阻害活性} = 100 \times \{1 - (F_s - F_0) / (F_{100} - F_0)\}$$

F100 : 血清を添加した場合の AMC の蛍光度

F0 : 血清を添加しなかった場合の AMC の蛍光度

Fs : サンプルを添加して、血清を添加した場合の AMC の蛍光度

試験結果は、DPP-IV の活性を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) で表した。結果を第 2 表に示す。

第2 表

| 化合物番号 | DPP-IV 阻害 活性 (IC <sub>50</sub> , nmol/L) |
|-------|--|
| 101   | 31                                       |
| 103   | 61                                       |
| 201   | 392                                      |
| 204   | 20                                       |
| 206   | 32                                       |
| 207   | 15                                       |
| 221   | 27                                       |
| 226   | 18                                       |
| 233   | 19                                       |
| 238   | 11                                       |
| 403   | 124                                      |
| 407   | 20                                       |
| 501   | 23                                       |
| 524   | 34                                       |
| 529   | 26                                       |
| 602   | 41                                       |
| 703   | 53                                       |

## 試験例 2 : 血糖上昇抑制作用

24 時間絶食した Wistar 系雄性ラット (9 週令、チャールスリバー) の血糖値を測定した後、試験化合物を 30 mg/kg の用量で経口投与し、直ちにグルコース (2 g/kg) を経口投与した。グルコース負荷 30 分後に再び血糖値を測定し、試験化合物の血糖上昇抑制作用を検討した。血糖値は簡易血糖測定装置 [血糖測定器デキスターZ (バイエル・三共 東京)] を用いて測定し、試験化合物は 0.5%メチルセルロース 400 に溶解し投与した。結果を第 3 表に示す (\*\*は Student's t-test において  $p < 0.01$  であることを示す)。

第3 表

化合物 101 の血糖上昇抑制作用

| 化合物番号 | dose(mg/kg, po) | 血糖値 mg/dL) |           |
|-------|-----------------|------------|-----------|
|       |                 | 0 分        | 糖負荷30 分後  |
| 対照群   | -               | 69 ± 2     | 127 ± 6   |
| 101   | 30              | 68 ± 2     | 104 ± 4** |

以上より、本発明化合物は、グルコース負荷後の血糖上昇を有意に抑制することが示された。

## 試験例 3 : 血糖上昇抑制作用

24時間絶食したWistar系雄性ラット (10週令、チャールスリバー) の血糖値を測定した後、試験化合物を1 mg/kgの用量で経口投与し、直ちにグルコース (2 g/kg) を経口投与した。グルコース負荷30分後に再び血糖値を測定し、試験化合物の血糖上昇抑制作用を検討した。血糖値はグルコースオキシダーゼ法 [クリニカル・ケミストリー (Clin. Chem.)、6巻、466頁 (1960年)、ジャーナル・オブ・クリニカル・パソロジー (J. Clin. Path.)、22巻、246頁 (1969年)、クリニカ・キミカ・アクタ (Clin. Chem. Acta)、40巻、115頁 (1972年)、クリニカル・ケミストリー (Clin. Chem.)、20巻、606頁 (1974年) 等] により測定し、試験化合物は0.5%メチルセル

ロース400に溶解し投与した。結果を第4、5及び6表に示す。

第4表

化合物501の血糖上昇抑制作用

| 化合物番号 | dose(mg/kg, po) | 血糖値(mg/dL) |         |
|-------|-----------------|------------|---------|
|       |                 | 0分         | 糖負荷30分後 |
| 対照群   | ---             | 88±7       | 197±14  |
| 501   | 1               | 95±7       | 182±16  |

第5表

化合物513の血糖上昇抑制作用

| 化合物番号 | dose(mg/kg, po) | 血糖値(mg/dL) |         |
|-------|-----------------|------------|---------|
|       |                 | 0分         | 糖負荷30分後 |
| 対照群   | ---             | 120±10     | 310±23  |
| 513   | 1               | 109±6      | 252±22  |

第6表

化合物233の血糖上昇抑制作用

| 化合物番号 | dose(mg/kg, po) | 血糖値(mg/dL) |         |
|-------|-----------------|------------|---------|
|       |                 | 0分         | 糖負荷30分後 |
| 対照群   | ---             | 108±8      | 277±18  |
| 233   | 1               | 93±15      | 183±8   |

以上より、本発明化合物は、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制することが示された。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物はDPP-IVの阻害作用を有しており、2型糖尿病の予防及び／又は治療、並びにこれに付随する合併症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I) :



<式中、

Aは置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の1-オキソ-3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の1,1-ジオキソ-3-チアゾリジニル基、置換若しくは非置換の3-オキサゾリジニル基、置換若しくは非置換の2,5-ジヒドロ-1-ピロリル基、置換若しくは非置換の1-ピロリル基、置換若しくは非置換のピペリジノ基、置換若しくは非置換の1-インドリニル基、置換若しくは非置換の1-インドリル基、置換若しくは非置換の1-オクタヒドロインドリル基、置換若しくは非置換の1-テトラヒドロキノリル基、又は置換若しくは非置換の1-デカヒドロキノリル基を表し、

Bは

a)  $-(C(R^1)(R^2))_kCO-$  (式中、kは1から6の整数を表し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは同じ炭素原子に結合した $R^1$ と $R^2$ とが該炭素原子と一緒にあって、又はkが2以上の場合、隣り合った炭素原子に各々結合した2つの $R^1$ が該隣り合った2つの炭素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、又は置換若しくは非置換の脂環式複素環基を表す) で表される基、

b)  $CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なって、それぞれ前記 $R^1$ 及び $R^2$ と同義であり、mは1から6の整数を表す) で表される基、

c)  $-(C(R^5)(R^6))_n-$  (式中、 $R^5$  及び  $R^6$  は、同一又は異なって、それぞれ前記  $R^1$  及び  $R^2$  と同義であり、 $n$  は 2 から 7 の整数を表す) で表される基、

d)  $-CO-$ 、又は

e)  $-SO_2-$  を表し、

D は

$-U-V$  [式中、U は置換若しくは非置換のピペラジンジイル基、又はホモピペラジンジイル基を表し、V は  $-E-R^7$  (式中、E は単結合、 $-CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、又は  $-SO_2-$  を表し、 $R^7$  は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表す) を表す] で表される基

又は

$-W^A-X^A-Y^A-Z^A$  {式中、

1)  $W^A$  及び  $Y^A$  は、同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、又は  $-N(R^{8A})-$  (式中、 $R^{8A}$  は前記  $R^7$  と同義である) を表し、 $X^A$  は置換若しくは非置換の脂環式アルキレン基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基から水素原子を 1 つ除いた基、置換若しくは非置換のアリレン基、置換若しくは非置換のアラルキレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキレン基、又は  $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$  [式中、 $q$  は 1 から 6 の整数を表し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は、同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、又は同じ炭素原子に結合した  $R^9$  と  $R^{10}$  とが該炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の脂環式アルキル基を表す (ただし、 $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$  か

らなる鎖の置換基 $R^9$ 及び $R^{10}$ がすべて水素原子であることはない) ]を表すか、あるいは $X^A$ が $W^A$ 又は $Y^A$ が表す $-N(R^{8A})-$ の片方の $-N(R^{8A})-$ と一緒にあって、置換若しくは非置換のピロリジンジイル基、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基、又は置換若しくは非置換のホモピペリジンジイル基を表し、 $Z^A$ は前記 $V(X^A$ が $W^A$ 又は $Y^A$ が表す $-N(R^{8A})-$ の片方の $-N(R^{8A})-$ と一緒にあって、置換若しくは非置換のピロリジンジイル基又は置換若しくは非置換のピペリジンジイル基を表す場合には、 $V$ は水素又はアラルキル基ではない)と同義であるか、

2)  $W^A$ 及び $Y^A$ は、同一又は異なって、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、又は $-N(R^{8B})-$  (式中、 $R^{8B}$ は前記 $R^7$ と同義を表す)を表し、 $X^A$ は $-(CH_2)_r-$  (式中、 $r$ は1から6の整数を表す)を表し、 $Z^A$ は、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$  [式中、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは $R^{15}$ および $R^{16}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の脂環式複素環基 (該脂環式複素環基はピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基から選ばれる)を表す]で置換されたピリジニル基、又は置換若しくは非置換の以下の基：トリフルオロメチルフェニル基、メタンスルホニルフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ナフチル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、又は縮合環ヘテロアリール基を表すか、又は $G^A-R^{17}$  (式中、 $G^A$ は、 $-CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、 $R^{17}$ は前記 $R^7$ と同義である) }で表される基 (但し、 $W^A$ が酸素原子を表す場



合には  $Z^A$  はシアノ基で置換されたピリジル基であってもよく、 $B$  が  $-CO-$  または  $-CH_2CO-$  を表す場合には  $Z^A$  はニトロ基又はシアノ基で置換されたピリジル基であってもよい) を表す

で表される化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

2.  $D$  が  $-W^A-X^A-Y^A-Z^A$  である第 1 項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

3.  $B$  が  $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $m$  はそれぞれ前記と同義である) である第 1 項又は第 2 項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

4.  $A$  が置換若しくは非置換の 1-ピロリジニル基、又は置換若しくは非置換の 3-チアゾリジニル基を表わし、

$B$  が  $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $m$  はそれぞれ前記と同義である) を表し、

$D$  が  $-W^C-X^C-Y^C-Z^C$  {式中、 $W^C$  及び  $Y^C$  は  $-N(R^8)-$  (式中、 $R^8$  は前記  $R^7$  と同義である) を表し、 $X^C$  は置換若しくは非置換の脂環式アルキレン基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基から水素原子を 1 つ除いた基、置換若しくは非置換のアリレン基、置換若しくは非置換のアラルキレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリレン基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキレン基、又は  $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$  [式中、 $q$  は 1 から 6 の整数を表し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は、同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、又は同じ炭素原子に結合した  $R^9$  と  $R^{10}$  とが該炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の脂環式アルキル

基を表す (ただし、 $-(C(R^9)(R^{10}))_q-$ からなる鎖の置換基 $R^9$ 及び $R^{10}$ がすべて水素原子であることはない) ]を表すか、あるいは $X^6$ が $W^6$ 又は $Y^6$ が表す $-N(R^{86})-$ の片方の $-N(R^{86})-$ と一緒に、置換若しくは非置換のピロリジンジイル基、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基、又は置換若しくは非置換のホモピペリジンジイル基を表わし、 $Z^6$ は前記Vと同義である}を表わす第2項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

5. Aが置換若しくは非置換の1-ピロリジニル基、又は置換若しくは非置換の3-チアゾリジニル基を表わし、

Bが $-CO(C(R^3)(R^4))_m-$  (式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $m$ はそれぞれ前記と同義である)を表し、

Dが $-W^D-X^D-Y^D-Z^D$  {式中、 $X^D$ は $-(CH_2)_r-$  (式中、 $r$ は1から6の整数を表す)を表わし、 $W^D$ 及び $Y^D$ は $-N(R^{8D})-$  (式中、 $R^{8D}$ は前記 $R^7$ と同義を表す)を表し、 $Z^D$ は、置換若しくは非置換の脂環式アルキル基、置換若しくは非置換の脂環式複素環基、置換若しくは非置換のアルケニル基、置換若しくは非置換のアルキニル基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基、 $-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$  [式中、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は同一又は異なって、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換のアラルキル基、置換若しくは非置換のヘテロアリール基、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールアルキル基を表すか、あるいは $R^{15}$ および $R^{16}$ が隣接する窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の脂環式複素環基 (該脂環式複素環基はピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基から選ばれる)を表す]で置換されたピリジニル基、又は置換若しくは非置換の以下の基：トリフルオロメチルフェニル基、メタンスルホニルフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ナフチル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾ

リル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、又は縮合環ヘテロアリール基を表すか、又は  $G^A-R^{17}$  (式中、 $G^A$ は、 $-CO-$ 、 $-C(=O)O-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、 $R^{17}$ は前記 $R^7$ と同義である)}を表す第2項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

6.  $Z^C$ または $Z^D$ が置換若しくは非置換のヘテロアリール基である第4項又は第5項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

7. ヘテロアリール基が6員のヘテロアリール環、又は1個のベンゼン環と縮合した10員の縮合ヘテロアリール環である第6項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

8. 置換ヘテロアリール基の置換基がシアノ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、ヘテロアリール基又は $-SO_2-R^{18}$  (式中、 $R^{18}$ はアルキル基；トリフルオロメチル基；脂環式アルキル基；脂環式複素環基；アルケニル基；アルキニル基；アリール基；アラルキル基；ヘテロアリール基；ヘテロアリールアルキル基；アルコキシ基；脂環式アルコキシ基； $O$ -脂環式複素環置換ヒドロキシル基；アルケニルオキシ基；アルキニルオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルオキシ基；ヘテロアリールオキシ基；ヘテロアリールアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；脂環式アルキルアミノ基； $N$ -脂環式複素環置換アミノ基；アルケニルアミノ基；アルキニルアミノ基；アリールアミノ基；アラルキルアミノ基；ヘテロアリールアミノ基又はヘテロアリールアルキルアミノ基を表す)である第6項または第7項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

9.  $-W^A-X^A-Y^A-$ 、 $-W^C-X^C-Y^C-$ 又は $-W^D-X^D-Y^D-$ が2個の窒素原子を含み、該2個の窒素原子が2ないし6個の連結した炭素原子により隔てられている第2項～第8項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

10. 2ないし6個の連結した炭素原子上に1～3のアルキル基が置換している第9項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

11. 2ないし6個の連結した炭素原子上に該炭素原子の一つと一しょになって脂環式アルキル基が置換している第9項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

12. 置換ヘテロアリール基の置換基が $-\text{SO}_2-\text{R}^{18}$ （式中、 $\text{R}^{18}$ は前記と同義である）である第8項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

13.  $\text{X}^{\text{A}}$ が $\text{W}^{\text{A}}$ 又は $\text{Y}^{\text{A}}$ が表す $-\text{N}(\text{R}^{8\text{A}})-$ の片方の $-\text{N}(\text{R}^{8\text{A}})-$ と一緒に、置換若しくは非置換のピペリジンジイル基である第6項または第7項に記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

14. Aが2-シアノ-1-ピロリジニル基である第1項～第13項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩。

15. 第1項～第14項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

16. ジペプチジルペプチダーゼ-IVが関与する病態の治療に用いるための第15項に記載の医薬。

17. 2型糖尿病の予防及び／又は治療に用いるための第15項に記載の医薬。

18. 2型糖尿病に付随する合併症の予防及び／又は治療に用いるための第15項に記載の医薬。

19. 第1項～第14項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む2型糖尿病治療剤。

20. 第1項～第14項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む2型糖尿病に付随する合併症の治療剤。

21. 第1項～第14項のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含むジペプチジルペプチダーゼ－IV阻害剤。

22. 2型糖尿病の予防及び／又は治療のための第1項～第14項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼ－IV阻害剤とジベチジルペプチダーゼ－IV阻害剤以外の糖尿病治療薬の併用。

23. 2型糖尿病の予防及び／又は治療のための第1項～第14項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼ－IV阻害剤とビグアナイド剤、スルフォニルウレア剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$ デュアルアゴニスト、SGLT2阻害剤、aP2阻害剤、グリコーゲンフォスホリラーゼ阻害剤、インスリン感受性増強剤、グルカゴン様ペプチド－1 (GLP-1) 若しくはその類縁体、インスリン及びメグリチニドから選ばれる1～3種類の糖尿病治療薬との併用。

24. 2型糖尿病の予防及び／又は治療のための第1項～第14項のいずれかに記載のジペプチジルペプチダーゼ－IV阻害剤とメトホルミン、トルブタミド、グリベンクラミド、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロロプロオパミド、グリクラジド、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1229、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、T-1095、Exendin-4、

LY307161、NN2211、及び LY315902 から選ばれる 1 ～ 3 個の糖尿病治療薬との併用。

25. 治療に効果的な量の第1項～第14項に記載される化合物をヒトへ投与することによる2型糖尿病、高脂血症、シンドローム X、糖尿病合併症、高グリセリン血症、高インスリン血症、動脈硬化症、耐糖能異常、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、関節炎、移植時の同種移植拒絶、自己免疫疾患、エイズ (AIDS)、腸炎、食欲不振、及び骨粗鬆症から選ばれる疾患の治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11578

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                       | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X      | WO, 01/96295, A (Novartis A.-G.),<br>20 December, 2001 (20.12.01),<br>(Family: none)                     | 1-21                  |
| X         | WO, 00/34241, A (Novartis A.-G.),<br>15 June, 2000 (15.06.00),<br>Claims, etc<br>& EP 1137635 A          | 1-21                  |
| X         | US, 6011155, A (Novartis A.-G.),<br>04 January, 2000 (04.01.00),<br>Claims, etc<br>& US 6124305 A        | 1-21                  |
| X         | JP, 2000-511559, A (Novartis A.-G.),<br>05 September, 2000 (05.09.00),<br>Claims, etc<br>& WO 98/19998 A | 1-21                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
08 March, 2002 (08.03.02)

Date of mailing of the international search report  
19 March, 2002 (19.03.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11578

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | Hughes, Thomas E.; Mone, Manisha D.; Russell, Mary E.; Weldon, Stephen C.; Villhauer, Edwin B., NVP-DPP728 (1-[[[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine), a Slow-Binding Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV, Biochemistry (1999), 38(36), 11597-11603, particularly, Scheme 2.   | 1-21                  |
| X         | Toll, Lawrence; Almquist, Ronald G., Inhibition of [3H]captopril binding by peptide analog angiotensin converting enzyme inhibitors, Biochem. Biophys. Res. Commun. (1986), 135(3), 770-7, particularly, Compound 7   | 1-21                  |
| X         | Almquist, Ronald G.; Christie, Pamela H.; Chao, Wanru; Johnson, Howard L., Synthesis and biological activity of an amino analog of a tripeptide inhibitor of angiotensin-converting enzyme, J. Pharm. Sci. (1983), 72(1), 63-7, particularly, Compound III  | 1-21                  |
| X         | US, 6107317, A (Novartis A.-G.),<br>22 August, 2000 (22.08.00),<br>Claims, etc<br>(Family: none)  | 1-21                  |
| X         | WO, 95/31442, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.),<br>23 November, 1995 (23.11.95),<br>Example 51<br>& EP 760368 A  | 1,3,15                |
| X         | FR, 2152441, A (Delalande.S.A.),<br>27 April, 1973 (27.04.73),<br>Claims, etc<br>(Family: none)   | 1,3,15                |
| X         | WO, 99/06397, A (Abbott Laboratories),<br>11 February, 1999 (11.02.99),<br>Claim 95<br>& EP 1003740 A   | 1,2,9,15              |
| X         | Valenta, Vladimir; Sindelar, Karel; Holubek, Jiri; Ryska, Miroslav; Krejci, Ivan; Dlabac, Antonin; Protiva, Miroslav, Potential nootropic agents: synthesis of a series of (2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid piperazides, Collect. Czech. Chem. Commun. (1990), 55(6), 1613-29, particularly, 1615  | 1,15                  |
| X         | Gandolfi, Carmelo A.; Di Domenico, Roberto; Spinelli, Silvano; Gallico, Licia; Fiocchi, Luigi; Lotto, Andrea; Menta, Ernesto; Borghi, Alessandra; Rosa, Carla Dalla; Tognella, Sergio, N-Acyl-2-substituted-1, 3-thiazolidines, a new class of non-narcotic antitussive agents: studies leading to the discovery of ethyl 2-[(2-methoxyphenoxy)methyl]-beta.-oxothiazolidine-3-propanoate, J. Med. Chem. (1995), 38(3), 508-25, compound 22c, 225 | 1,3,15                |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11578

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | De Julian-Ortiz, Jesus V.; Galvez, Jorge; Munoz-Collado, Carlos; Garcia-Domenech, Ramon; Gimeno-Cardona, Concepcion, Virtual Combinatorial Syntheses and Computational Screening of New Potential Anti-Herpes Compounds, J. Med. Chem. (1999), 42(17), 3308-3314, 7th compound from the top of Table 2.   | 1, 3                  |
| X         | OTAKA, Hiroshi; YOSHIDA, Kenji; SUZUKI, Kenji; SHIMOHARA, Koichi; TAJIMA, Shigeru; ITO, Keizo, Benzylpiperazine derivatives. VIII. Syntheses, antiulcer and cytoprotective activities of 1-(aminocarbonylalkyl)-4-benzylpiperazine derivatives and related compounds, Chem. Pharm. Bull. (1988), 36(10), 3948-54, compounds of 1, 3a, 3b, 3c, 3d, 4h, 4J-4v, 4w-4cc | 1, 3, 15              |
| X         | JP, 11-106375, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), 20 April, 1999 (20.04.99), Choseirei 7 & EP 899261 A  | 1, 15                 |
| X         | WO, 92/02498, A (Pulitzer Italiana S.r.l.), 20 February, 1992 (20.02.92), Claims, etc & AU 9181834 A  | 1, 15                 |
| X         | JP, 2-45464, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 February, 1990 (15.02.90), Claims, etc; compound (V) (Family: none)   | 1, 3, 15              |
| X         | JP, 62-185068, A (Ciba-Geigy AG.), 13 August, 1987 (13.08.87), Claims, etc & EP 236263 A  | 1, 15                 |
| X         | JP, 61-63669, A (Boehringer Biochemia Robbin S.p.A.), 01 April, 1986 (01.04.86), Claims, etc & EP 169581 A  | 1, 3, 15              |
| X         | JP, 9-71564, A (Boehringer Biochemia Robbin S.p.A.), 18 March, 1997 (18.03.97), Claims, etc & WO 97/02245 A   | 1, 3, 15              |
| X         | JP, 2-229162, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 11 September, 1990 (11.09.90), Compound 12 & EP 385351 A   | 1, 3, 15              |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11578

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 22 to 25 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-21  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Additionally, this international search was made within the range of a reasonable burden.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/11578

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 401/14, 403/12, 405/12, 207/16, 417/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/428, 31/4439, 31/496, 31/4545, 31/497, 31/498, 31/506, 31/433, 31/502, 31/501, 31/5377, 31/517, 31/4025, 31/454, A61P43/00, 3/10, 3/06, 9/10, 15/08, 15/00, 19/02, 37/06, 31/18, 1/04, 1/14  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 401/14, 403/12, 405/12, 207/16, 417/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/428, 31/4439, 31/496, 31/4545, 31/497, 31/498, 31/506, 31/433, 31/502, 31/501, 31/5377, 31/517, 31/4025, 31/454

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No. I (2) of Continuation of first sheet (1)

The subject matters of claims 1 to 21 are compounds represented by the general formula (I) or medicines each containing any of the compounds as the active ingredient. However, there is no chemical structure common to all of the compounds. Consequently, it cannot be said that the chemical structures of the compounds have a common novel basic skeleton. One invention cannot be clearly grasped from the claims, which describe such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description of this application. In part of the search, many compounds falling under the category of the compounds of the invention were found. In addition, there are many compounds which may fall under the category of the compounds of the invention. It is virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are disclosed.

Therefore, it cannot be said that the claims comply with the given requirements in such a degree that a meaningful international search can be made.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 401/14, 403/12, 405/12, 207/16, 417/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/428, 31/4439, 31/496, 31/4545, 31/497, 31/498, 31/506, 31/433, 31/502, 31/501, 31/5377, 31/517, 31/4025, 31/454, A61P43/00, 3/10, 3/06, 9/10, 15/08, 15/00, 19/02, 37/06, 31/18, 1/04, 1/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 401/14, 403/12, 405/12, 207/16, 417/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/428, 31/4439, 31/496, 31/4545, 31/497, 31/498, 31/506, 31/433, 31/502, 31/501, 31/5377, 31/517, 31/4025, 31/454

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                 | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| P、X             | WO 01/96295 A (Novartis A.-G.) 2001. 12. 20 (ファミリーなし)             | 1-21             |
| X               | WO 00/34241 A (Novartis A.-G.) 2000. 06. 15, クレーム他 & EP 1137635 A | 1-21             |
| X               | US 6011155 A (Novartis A.-G.) 2000. 01. 04, クレーム他 & US 6124305 A  | 1-21             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.03.02

国際調査報告の発送日

19.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                    |
|-----------------------|---|--------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号   |
| X                     | J P 2 0 0 0 - 5 1 1 5 5 9 A (Novartis A.-G.) 2 0 0 0 .<br>0 9 . 0 5 , クレーム他 & WO 9 8 / 1 9 9 9 8 A  | 1 - 2 1            |
| X                     | Hughes, Thomas E.; Mone, Manisha D.; Russell, Mary E.; Weldon, Stephen C.; Villhauer, Edwin B., NVP-DPP728 (1-[[[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine), a Slow-Binding Inhibitor of DipeptidylPeptidase IV, Biochemistry (1999), 38(36), 11597-11603、特にScheme 2.   | 1 - 2 1            |
| X                     | Toll, Lawrence; Almquist, Ronald G., Inhibition of [3H]captopril binding by peptide analog angiotensin converting enzyme inhibitors, Biochem. Biophys. Res. Commun. (1986), 135(3), 770-7、特にCompound 7  | 1 - 2 1            |
| X                     | Almquist, Ronald G.; Christie, Pamela H.; Chao, Wanru; Johnson, Howard L., Synthesis and biological activity of an amino analog of a tripeptide inhibitor of angiotensin-converting enzyme, J. Pharm. Sci. (1983), 72(1), 63-7、特に化合物III   | 1 - 2 1            |
| X                     | US 6 1 0 7 3 1 7 A (Novartis A.-G.) 2 0 0 0 . 0 8 . 2<br>2 , クレーム他 (ファミリーなし)  | 1 - 2 1            |
| X                     | WO 9 5 / 3 1 4 4 2 A (日清製粉株式会社) 1 9 9 5 . 1<br>1 . 2 3 , 実施例51 & EP 7 6 0 3 6 8 A   | 1 , 3 , 1 5        |
| X                     | FR 2 1 5 2 4 4 1 A (DELALANDE. S. A.) 1 9 7 3 . 0 4 . 2<br>7 , クレーム他 (ファミリーなし)  | 1 , 3 , 1 5        |
| X                     | WO 9 9 / 0 6 3 9 7 A (ABBOTT LABORATORIES) 1 9 9 9 . 0<br>2 . 1 1 , クレーム95 & EP 1 0 0 3 7 4 0 A   | 1 , 2 , 9 ,<br>1 5 |
| X                     | Valenta, Vladimir; Sindelar, Karel; Holubek, Jiri; Ryska, Miroslav; Krejci, Ivan; Dlabac, Antonin; Protiva, Miroslav, Potential nootropic agents: synthesis of a series of (2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetic acid piperazides, Collect. Czech. Chem. Commun. (1990), 55(6), 1613-29、特に1615   | 1 , 1 5            |
| X                     | Gandolfi, Carmelo A.; Di Domenico, Roberto; Spinelli, Silvano; Gallico, Licia; Fiocchi, Luigi; Lotto, Andrea; Menta, Ernesto; Borghi, Alessandra; Rosa, Carla Dalla; Tognella, Sergio, N-Acyl-2-substituted-1,3-thiazolidines, a new class of non-narcotic antitussive agents: studies leading to the discovery of ethyl 2-[(2-methoxyphenoxy)methyl]-.beta.-oxothiazolidine-3-propanoate, J. Med. Chem. (1995), 38(3), 508-25, 化合物22c, 225 | 1 , 3 , 1 5        |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | de Julian-Ortiz, Jesus V.; Galvez, Jorge; Munoz-Collado, Carlos; Garcia-Domenech, Ramon; Gimeno-Cardona, Concepcion, Virtual Combinatorial Syntheses and Computational Screening of New Potential Anti-Herpes Compounds, J. Med. Chem. (1999), 42 (17), 3308-3314, Table 2. の上から 7 番目の化合物   | 1, 3             |
| X                     | Otaka, Hiroshi; Yoshida, Kenji; Suzuki, Kenji; Shimohara, Koichi; Tajima, Shigeru; Ito, Keizo, Benzylpiperazine derivatives. VIII. Syntheses, antiulcer and cytoprotective activities of 1-(aminocarbonylalkyl)-4-benzylpiperazine derivatives and related compounds, Chem. Pharm. Bull. (1988), 36(10), 3948-54, 1, 3a, 3b, 3c, 3d, 4h, 4J~4v, 4w~4cc の化合物 | 1, 3, 15         |
| X                     | J P 11-106375 A (ファイザー製薬株式会社) 1999. 04. 20, 調製例 7 & E P 899261 A  | 1, 15            |
| X                     | WO 92/02498 A (Pulitzer Italiana S.r.l.) 1992. 02. 20, クレーム他 & AU 9181834 A   | 1, 15            |
| X                     | J P 2-45464 A (明治製菓株式会社) 1990. 02. 15, 特許請求の範囲他, 化合物 (V) (ファミリーなし)  | 1, 3, 15         |
| X                     | J P 62-185068 A (チバ・ガイギー・アクチエンゲゼルシャフト) 1987. 08. 13, 特許請求の範囲他 & E P 236263 A  | 1, 15            |
| X                     | J P 61-63669 A (ベーリンガー・ビオケミア・ロビン・エツセ・ビ・ア) 1986. 04. 01, 特許請求の範囲他 & E P 169581 A   | 1, 3, 15         |
| X                     | J P 9-71564 A (ベーリンガー・ビオケミア・ロビン・エツセ・ビ・ア) 1997. 03. 18, 特許請求の範囲他 & WO 97/02245 A   | 1, 3, 15         |
| X                     | J P 2-229162 A (日清製粉株式会社) 1990. 09. 11, 化合物番号 12 & E P 385351 A   | 1, 3, 15         |

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲22-25の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-21 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

## 別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-21 の発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分として含む医薬の発明であるが、同化合物には、全てに共通する化学構造が存在しない。してみれば、同化合物は、その化学構造において、共通する新規な基本骨格を有しているものとはいえず、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、すでに、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見され、他にも、本願発明化合物に該当する可能性のある化合物が多数存在しており、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは、實際上、不可能である。

したがって、上記請求の範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしているとはいえない。

なお、この国際調査報告では、合理的な負担の範囲内で、調査を行った。